[CHEST EDIZIONE ITALIANA | ANNO XVII | NUMERO 1 | GENNAIO-MARZO 2015]

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Periodico trimestrale Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eklira Genuair 322 microgrammi polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 375 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 322 µg di aclidinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 343 µg di aclidinio. Eccipiente(i) con effetti noti: ogni dose predeterminata contiene 12,6 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione orale. Polvere bianca o quasi bianca contenuta in un inalatore di colore bianco con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Eklira Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322 µg di aclidinio due volte al giorno. Se una dose viene omessa, la dose successiva deve essere assunta il prima possibile. Tuttavia, se è quasi ora della dose successiva, la dose omessa va saltata. *Popolazione anziana.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). *Danno renale.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). *Popolazione pediatrica.* Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eklira Genuair nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) nell'indicazione BPCO. Modo di somministrazione. Per uso inalatorio.
I pazienti devono ricevere istruzioni su come somministrare correttamente il prodotto.

Istruzioni per l'uso:
Familiarizzare con Eklira Genuair:

Estrarre l'inalatore Genuair dal sacchetto e familiarizzare con i suoi componenti.

Come usare Eklira Genuair

Riepilogo
Per usare l'inalatore Genuair sono necessari 2 passaggi dopo aver rimosso il cappuccio:
Passaggio 1 - Premere e **RILASCIARE** il tasto verde ed espirare completamente lontano dall'inalatore.
Passaggio 2 - Afferrare saldamente il boccaglio con le labbra e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso l'inalatore.
Dopo l'inalazione, ricordare di inserire nuovamente il cappuccio protettivo.

Fasi preliminari • Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato lungo la linea ed estrarre l'inalatore Genuair. • Immediatamente prima di assumere la dose di medicinale, rimuovere il cappuccio protettivo **premendo leggermente le frecce** presenti su entrambi i lati e tirando (vedere figura 1).

FIGURA 1

- Controllare che il boccaglio non sia bloccato in alcun modo.
- Tenere l'inalatore Genuair in **orizzontale** con il boccaglio verso di sé e il tasto verde diritto **verso l'alto** (vedere figura 2).

FIGURA 2

PASSAGGIO 1: PREMERE fino in fondo il tasto verde e quindi **RILASCIARLO** (vedere figure 3 e 4).

NON CONTINUARE A TENERE PREMUTO IL TASTO VERDE.

FIGURA 3 FIGURA 4

Fermarsi e controllare: controllare che la dose sia pronta per l'inalazione.
- Controllare che la finestrella di controllo colorata sia diventata **verde** (vedere figura 5).
- La finestrella di controllo verde conferma che il medicinale è pronto per l'inalazione.

FIGURA 5

SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE ROSSA, PREMERE E RILASCIARE DI NUOVO IL TASTO (VEDERE PASSAGGIO 1).

- Prima di avvicinare l'inalatore alla bocca, espirare completamente. Non espirare nell'inalatore.

PASSAGGIO 2: Afferrare saldamente con le labbra il boccaglio dell'inalatore Genuair e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso il boccaglio (vedere figura 6).

La respirazione con forza e profonda porta il medicinale nei polmoni attraverso l'inalatore.

FIGURA 6

- Durante l'inalazione si udrà un **"CLIC"**, che segnala l'uso corretto dell'inalatore Genuair.
- Continuare a inspirare anche dopo aver udito il **"CLIC"** dell'inalatore, per assicurarsi di assumere la dose completa.
- Allontanare l'inalatore Genuair dalla bocca e trattenere il respiro per un tempo confortevole, dopodiché espirare lentamente attraverso il naso.

Nota: alcuni pazienti potrebbero avvertire un lieve sapore dolciastro o amarognolo, in base al paziente, quando inalano il medicinale. Non assumere una dose supplementare se non si avverte alcun sapore dopo l'inalazione.

Fermarsi e controllare: assicurarsi di aver inalato correttamente

FIGURA 7

SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE VERDE, RIPETERE L'INALAZIONE CON FORZA E PROFONDAMENTE ATTRAVERSO IL BOCCAGLIO (VEDERE PASSAGGIO 2).

- Se la finestrella non diventa **rossa**, è possibile che ci si sia dimenticati di rilasciare il tasto verde prima di inalare o che non si sia inalato correttamente. Se ciò accade, ritentare.

Assicurarsi di aver <u>RILASCIATO</u> il tasto verde e inspirare <u>CON FORZA</u> profondamente attraverso il boccaglio. Nota: se non fosse possibile inalare correttamente dopo vari tentativi, rivolgersi al medico. • Quando la finestrella è diventata rossa, richiudere il cappuccio protettivo premendolo nuovamente sul boccaglio (vedere figura 8).

FIGURA 8

Quando richiedere un nuovo inalatore Genuair?

- L'inalatore Genuair è dotato di un **indicatore di dosi** che indica approssimativamente quante dosi rimangono nell'inalatore. L'indicatore di dosi si sposta lentamente verso il basso, indicando **intervalli di 10 dosi** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (vedere figura A). Ogni inalatore Genuair eroga almeno 60 dosi.
- Quando nell'indicatore di dosi compare **una banda a strisce rosse** (vedere figura A), significa che l'inalatore è quasi vuoto ed è necessario un nuovo inalatore Genuair.
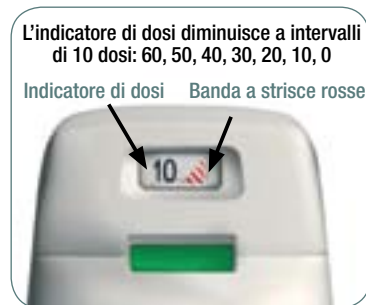
FIGURA A

Nota: se l'inalatore Genuair appare danneggiato o se è stato smarrito il cappuccio, sostituire l'inalatore. NON È NECESSARIO pulire l'inalatore Genuair. Tuttavia, se si desidera pulirlo, effettuare l'operazione passando l'esterno del boccaglio con una salvietta di carta o di stoffa asciutta. Non usare MAI acqua per pulire l'inalatore Genuair, perché potrebbe danneggiare il medicinale. **Come si sa che l'inalatore Genuair è vuoto?** • Quando a metà dell'indicatore di dosi compare 0 (zero), continuare a usare le dosi rimanenti nell'inalatore Genuair. • Quando l'ultima dose è stata preparata per l'inalazione, il tasto verde non ritorna completamente verso l'alto, ma rimane bloccato in posizione intermedia (vedere figura B). Anche se il tasto verde è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore Genuair non può più essere utilizzato e bisogna iniziare a usare un nuovo inalatore Genuair.

FIGURA B

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al bromuro di aclidinio, all'atropina o ai suoi derivati, compresi ipratropio, oxitropio o tiotropio, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** <u>Asma.</u> Eklira Genuair non deve essere usato nell'asma; non sono stati condotti studi sul bromuro di aclidinio nell'asma. <u>Broncospasmo paradosso.</u> Come nel caso di altre terapie inalatorie, la somministrazione di Eklira Genuair può provocare broncospasmo paradosso. In tale eventualità, interrompere il trattamento con Eklira Genuair e valutare l'uso di altri trattamenti. <u>Deterioramento della malattia.</u> Il bromuro di aclidinio è un broncodilatatore di mantenimento e non deve essere utilizzato per alleviare episodi acuti di broncospasmo, ossia come terapia di salvataggio. In caso di cambiamenti nell'intensità della BPCO durante la terapia con bromuro di aclidinio tali che il paziente ritiene necessari farmaci di salvataggio supplementari, effettuare una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico del paziente. <u>Effetti cardiovascolari.</u> Il profilo di sicurezza cardiovascolare è caratterizzato dagli effetti anticolinergici. Eklira Genuair deve essere usato con cautela in pazienti con un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe III e IV in base alla "New York Heart Association". Pazienti di questo tipo sono stati esclusi dagli studi clinici e il meccanismo di azione anticolinergico potrebbe influire su queste condizioni. <u>Attività anticolinergica.</u> La bocca secca, osservata con terapie anticolinergiche, può essere associata nel lungo periodo a carie dentali. A causa della sua attività anticolinergica, il bromuro di aclidinio va usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica o ostruzione del collo vescicale o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). <u>Eccipienti.</u> I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al glucosio, deficit della lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. La co-somministrazione del bromuro di aclidinio con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e non è raccomandata. Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo*, il bromuro di aclidinio inalato è stato utilizzato in concomitanza ad altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori simpatomimetici, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci. Studi *in vitro* hanno indicato che alla dose terapeutica non si prevede che il bromuro di aclidinio o i suoi metaboliti provochino interazioni con farmaci substrati della P-glicoproteina (P-gp) o farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450)

e dalle esterasi (vedere paragrafo 5.2). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza. Non esistono dati relativi all'uso del bromuro di aclidinio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il bromuro di aclidinio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi. Allattamento. Non è noto se il bromuro di aclidinio e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dato che studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di bromuro di aclidinio e/o dei suoi metaboliti nel latte materno, il medico deve valutare se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con bromuro di aclidinio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia a lungo termine con bromuro di aclidinio per la donna. Fertilità. Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, il bromuro di aclidinio abbia effetti sulla fertilità nell'uomo.
4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il bromuro di aclidinio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La comparsa di cefalea o visione offuscata può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.
4.8 Effetti indesiderati. Riepilogo del profilo di sicurezza. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Eklira Genuair sono state cefalea (6,6%) e nasofaringite (5,5%). Tabella riassuntiva delle reazioni avverse. Le frequenze assegnate agli effetti indesiderati elencati di seguito sono basate sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse (ossia gli eventi attribuiti a Eklira Genuair) osservate con Eklira Genuair 322 µg (636 pazienti) nell'analisi aggregata di vari studi clinici randomizzati e controllati con placebo: uno di 6 mesi e due di 3 mesi. La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Sinusite	Comune
	Nasofaringite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rara
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Palpitazioni	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Disfonia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Bocca secca	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non comune
	Prurito	Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria	Non comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi elevate di bromuro di aclidinio possono provocare segni e sintomi anticolinergici. Tuttavia, singole dosi inalate di una quantità massima di 6.000 µg di bromuro di aclidinio sono state somministrate a soggetti sani senza effetti avversi sistemici di tipo anticolinergico. Inoltre, non si sono riscontrati effetti avversi clinicamente rilevanti in seguito a una somministrazione due volte al giorno per sette giorni di una quantità massima di 800 µg di bromuro di aclidinio a soggetti sani. L'intossicazione acuta in seguito a ingestione accidentale del medicinale bromuro di aclidinio è poco probabile, data la sua bassa biodisponibilità orale e il meccanismo di erogazione attivato dal respiro nell'inalatore Genuair.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici, codice ATC: R03BB05. Il bromuro di aclidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico (noto anche come un anticolinergico), con un tempo di legame maggiore a livello dei recettori M_3 rispetto ai recettori M_2. I recettori M_3 mediano la contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie. Il bromuro di aclidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori M_3 del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo broncodilatazione. Studi preclinici *in vitro* e *in vivo* indicano una rapida inibizione dose-dipendente e duratura della broncocostrizione indotta dall'acetilcolina da parte dell'aclidinio. Il bromuro di aclidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto. Effetti farmacodinamici. Studi di efficacia clinica hanno indicato che Eklira Genuair determina miglioramenti funzionali clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV_1]) per 12 ore dopo la somministrazione mattino e sera, che sono evidenti entro 30 minuti dalla prima dose (aumenti di 124-133 ml rispetto al basale). La broncodilatazione massima è stata ottenuta entro 1-3 ore dalla somministrazione, con miglioramenti di picco medi del FEV_1 rispetto al basale di 227-268 ml allo stato stazionario. *Elettrofisiologia cardiaca.* Non sono stati osservati effetti sull'intervallo QT (corretto usando il metodo di Fridericia o Bazett o corretto individualmente) quando il bromuro di aclidinio (200 µg o 800 µg) è stato somministrato una volta al giorno per 3 giorni a soggetti sani in uno studio dettagliato del QT. Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Eklira Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore dopo trattamento di 3 mesi di 336 pazienti (164 dei quali hanno ricevuto Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno). Efficacia clinica. Il programma di sviluppo clinico di Fase III di Eklira Genuair ha incluso 269 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 6 mesi randomizzato e controllato con placebo e 190 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 3 mesi randomizzato e controllato con placebo. L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare e degli esiti sintomatici quali affanno, stato di salute specifico per la patologia, uso di farmaci di salvataggio e comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Eklira Genuair è stato associato a efficacia broncodilatatoria se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno. *Broncodilatazione.* Nello studio di 6 mesi i pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno hanno evidenziato un miglioramento clinicamente significativo della funzione polmonare (misurata dal FEV_1). Effetti broncodilatatori massimi sono stati evidenti dal giorno 1 e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi. Dopo il trattamento di 6 mesi, il miglioramento medio nel FEV_1 mattutino pre-dose rispetto al placebo è stato di 128 ml (IC 95%=85-170; p<0,0001). Simili risultati sono stati osservati nello studio con Eklira Genuair della durata di 3 mesi. *Stato di salute specifico per la patologia e benefici sintomatici.* Eklira Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi dell'affanno, valutato utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI]), e lo stato di salute specifico per la patologia, valutato utilizzando il Questionario respiratorio St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, [SGRQ]). La tabella seguente illustra il sollievo dai sintomi ottenuto dopo 6 mesi di trattamento con Eklira Genuair.

Variabile	Trattamento		Miglioramento rispetto al placebo	Valore p
	Eklira Genuair	Placebo		
TDI				
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID[a]	56,9	45,5	Aumento della probabilità di 1,68 volte[c]	0,004
Variazione media rispetto al basale	1,9	0,9	1,0 unità	<0,001
SGRQ				
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID[b]	57,3	41,0	Aumento della probabilità di 1,87 volte[c]	<0,001
Variazione media rispetto al basale	–7,4	–2,8	–4,6 unità	<0,0001

[a] Minima differenza clinicamente importante (Minimum Clinically Important Difference, MCID) corrispondente a una variazione del TDI di almeno 1 unità.
[b] MCID corrispondente a una variazione del SGRQ di almeno - 4 unità.
[c] Odds ratio, aumento della probabilità di ottenere la MCID rispetto al placebo.

I pazienti trattati con Eklira Genuair hanno avuto bisogno di una quantità inferiore del farmaco di salvataggio rispetto ai pazienti trattati con placebo (una riduzione di 0,95 spruzzi al giorno a 6 mesi [p=0,005]). Eklira Genuair ha inoltre migliorato i sintomi quotidiani della BPCO (dispnea, tosse e produzione di espettorato) la notte e il mattino presto. L'analisi

di efficacia aggregata degli studi controllati con placebo di 6 e 3 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del tasso di esacerbazioni da moderate a gravi (con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi o causa di ricovero) con aclidinio 322 µg due volte al giorno rispetto al placebo (tasso per paziente/anno: rispettivamente 0,31 vs. 0,44; p=0,0149). **Tolleranza all'esercizio.** In uno studio clinico incrociato, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, Eklira Genuair è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo nel tempo di resistenza all'esercizio rispetto al placebo di 58 secondi (IC 95%=9-108; p=0,021; valore pre-trattamento: 486 secondi). Eklira Genuair ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'iperinflazione polmonare a riposo (capacità funzionale residua [CFR]=0,197 L [IC 95%=0,321, 0,072; p=0,002]; volume residuo [VR]=0,238 L [IC 95%=0,396, 0,079; p=0,004]) e inoltre ha migliorato la capacità inspiratoria (0,078 L; IC 95%=0,01, 0,145; p=0,025) e ha ridotto la dispnea durante l'esercizio (scala Borg) (0,63 unità Borg; IC 95%=1,11, 0,14; p=0,012). **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eklira Genuair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Assorbimento. Il bromuro di aclidinio è assorbito rapidamente dai polmoni, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani e normalmente entro i primi 15 minuti in pazienti con BPCO. La frazione della dose inalata che raggiunge la circolazione sistemica sotto forma di aclidinio immutato è molto bassa, inferiore al 5%. Le concentrazioni plasmatiche di picco ottenute in seguito a inalazione di polvere secca di dosi singole di 400 µg di bromuro di aclidinio in pazienti con BPCO sono state di circa 80 pg/ml. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati ottenuti entro sette giorni di somministrazione due volte al giorno; data la breve emivita, lo stato stazionario può essere raggiunto subito dopo la prima dose. Non è stato osservato accumulo allo stato stazionario in seguito a somministrazione ripetuta. Distribuzione. La deposizione polmonare totale di bromuro di aclidinio grazie all'inalatore Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata. Il legame alle proteine plasmatiche del bromuro di aclidinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi del bromuro di aclidinio nel plasma; il legame alle proteine plasmatiche è stato dell'87% per il metabolita acido carbossilico e del 15% per il metabolita alcol. La principale proteina plasmatica che lega il bromuro di aclidinio è l'albumina. Biotrasformazione. Il bromuro di aclidinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ai derivati farmacologicamente inattivi alcol e acido carbossilico. L'idrolisi avviene sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. I livelli plasmatici del metabolita acido sono circa 100 volte superiori rispetto a quelli del metabolita alcol e del principio attivo immutato dopo l'inalazione. La bassa biodisponibilità assoluta del bromuro di aclidinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che il bromuro di aclidinio, sia esso depositato nel polmone o inghiottito, subisce ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica. La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale del bromuro di aclidinio. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio alla dose terapeutica o i suoi metaboliti non inibiscono né inducono alcun enzima del citocromo P450 (CYP450) e non inibiscono le esterasi (carbossiesterasi, acetilcolinesterasi e butirilcolinesterasi). Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio o i metaboliti del bromuro di aclidinio non sono substrati o inibitori della glicoproteina P. Eliminazione. L'emivita di eliminazione definitiva del bromuro di aclidinio è di circa 2-3 ore. In seguito a somministrazione endovenosa di 400 µg di bromuro di aclidinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto immutato nell'urina. Fino al 65% della dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina e fino al 33% sotto forma di metaboliti nelle feci. In seguito a inalazione di 200 µg e 400 µg di bromuro di aclidinio da parte di soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di aclidinio immutato è stata molto bassa, pari a circa lo 0,1% della dose somministrata, indicando che la clearance renale svolge un ruolo trascurabile nella clearance totale dell'aclidinio dal plasma. Linearità/Non linearità. Il bromuro di aclidinio ha evidenziato linearità cinetica e un comportamento farmacocinetico indipendente dal tempo nell'intervallo terapeutico. Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che). Poiché il bromuro di aclidinio agisce localmente nei polmoni ed è degradato rapidamente nel plasma, non vi sono relazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dirette. Popolazioni speciali. *Pazienti anziani.* Le proprietà farmacocinetiche del bromuro di aclidinio nei pazienti con BPCO da moderata a grave appaiono simili nei pazienti di età 40-59 anni e nei pazienti di età ≥70 anni. Pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti anziani con BPCO. *Pazienti con compromissione epatica.* Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica. Poiché il bromuro di aclidinio viene metabolizzato principalmente per degradazione chimica ed enzimatica nel plasma, è altamente improbabile che la disfunzione epatica alteri l'esposizione sistemica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con BPCO con compromissione epatica. *Pazienti con danno renale.* Non sono state osservate differenze farmacocinetiche significative tra soggetti con funzione renale normale e soggetti con danno renale. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose e monitoraggio supplementare in pazienti con BPCO con danno renale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti in relazione a parametri cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca nel cane), tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e fertilità (lievi diminuzioni nel tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. La bassa tossicità osservata negli studi di tossicità preclinici è in parte dovuta al rapido metabolismo del bromuro di aclidinio nel plasma e alla mancanza di attività farmacologica significativa dei principali metaboliti. I margini di sicurezza per l'esposizione sistemica nell'uomo con una dose di 400 µg due volte al giorno rispetto ai livelli senza effetti avversi osservati in questi studi variavano tra 17 e 187 volte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Lattosio monoidrato.
6.2 Incompatibilità. Non pertinente.
6.3 Periodo di validità. 3 anni. Utilizzare entro 90 giorni dall'apertura del sacchetto.
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tenere l'inalatore Genuair all'interno del sacchetto fino all'inizio del periodo di somministrazione.
6.5 Natura e contenuto del contenitore. L'inalatore è un dispositivo multicomponente realizzato in policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, poliossimetilene, poliestere-butilene-tereftalato, polipropilene, polistirene e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore verde. L'inalatore viene fornito all'interno di un sacchetto di plastica laminato, inserito in una scatola di cartone.
Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi unitarie.
Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi unitarie.
Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi unitarie.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall, S.A. - Ronda General Mitre, 151 ES-08022 Barcellona - Spagna Tel. +34 93 291 30 00 Fax +34 93 291 31 80

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/778/001- EU/1/12/778/002 - EU/1/12/778/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: **http://www.ema.europa.eu**

Prescrivibile SSN, Classe A-RR
Prezzo al Pubblico: € 48,26*
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

* Prezzo al Pubblico € 50,80 temporaneamente ridotto a € 48,26 come da Determinazione AIFA del 1 dicembre 2014, G.U. n.° 281del 3 dicembre 2014.

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly by the American College of Chest Physicians, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026. The American College of Chest Physicians may be contacted by telephone: 224/521-9800; fax: 224/521-9801; e-mail: editor@chestnet.org or through the website home page: http://journal.publications.chestnet.org. Periodicals postage paid at Glenview, IL and additional mailing offices.

POSTMASTER: Send address changes to: CHEST Global Headquarters, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES (Rates effective January 1, 2015)

Personal: US Print & Online $396; International Print & Online: $444.

Institutional: Visit http://journal.publications.chestnet.org to view tiered institutional rates and description of institutional type. For more information, please contact *CHEST* by e-mail: subscriptions@chestnet.org or call 800/343-2227 (United States) or 224/521-9800 (Canada/International).

SINGLE COPIES: (Rates effective January 1, 2015.) *CHEST*: Issues and Supplements $30 each.

American College of Chest Physicians
Innovation, Simulation,
and Training Center

Glenview, Illinois

2015 Live Learning Courses

Experience hands-on learning that allows you to put the latest clinical advances into immediate practice. All courses will be held at our new Innovation, Simulation, and Training Center, a state-of-the-art education facility for delivering clinical education in pulmonary, critical care, and sleep medicine. **Apply your improved clinical skills immediately, and enhance patient care.**

> Register Now chestnet.org/live-learning

Save the Dates for CHEST World Congress 2016

SHANGHAI, CHINA • APRIL 15-17

Don't miss CHEST World Congress 2016, organized with support of the Chinese Thoracic Society. CHEST World Congress connects clinicians from around the world specializing in pulmonary, critical care, and sleep medicine to offer:

- Relevant, innovative, and diverse education opportunities similar to the CHEST Annual Meeting in North America
- Original research and guideline recommendations from the journal *CHEST*
- Networking and social opportunities to connect you with influential international professionals from your field

Participate in a variety of educational experiences ranging from hands-on simulation training and keynote addresses to presentations by leading health-care experts and reports on the latest research in chest medicine.

> Watch for Details **chestnet.org**

Offered with the support of:

92 microgrammi/22 microgrammi

184 microgrammi/22 microgrammi

REVI 15 05 - Dep. in AIFA in data 29/01/2015

La dispnea: recenti progressi, nuove prospettive

Stefano Marinari, MD FCCP
UOD di Pneumologia, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti

L'interesse nei confronti del sintomo dispnea è notevolmente cresciuto negli ultimi anni. Sintomo centrale nelle patologie respiratorie è senza dubbio, con la tosse, il principale motivo di visita e accertamenti in campo pneumologico.

In questo numero di *CHEST* (vedi pagina 37) appare una interessante review sui più recenti progressi nella conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base di questo sintomo.[1] Gli autori, Donald Mahler e Denis O'Donnel, da sempre interessati allo studio della dispnea, mettono a fuoco le recenti acquisizioni scientifiche e le conseguenze che esse determinano sulla gestione delle principali patologie respiratorie.

Numerosi sono tuttavia i dubbi e le osservazioni che le argomentazioni dei due autori suscitano.

Dispnea e impatto clinico

Riconosciuto in vari studi[2-4] predittore di mortalità indipendente da età, sesso, malattie vascolari e fumo, è allo stesso tempo soggetto ad una marcata variabilità che ne influenza l'entità. Fra le variabili condizionanti il sintomo: il ritmo circadiano, la gravidanza e la menopausa, l'obesità e la sindrome ansioso depressiva.

Da queste evidenze si mette in risalto la complessità di un sintomo, la cui natura risente di componenti fisiopatologiche diverse (neurologica e ventilatoria), fortemente legata alla percezione e alle sue possibili influenze. Appare quindi determinante da un lato una attenta standardizzazione delle casistiche in campo sperimentale per ottenere dati omogenei, dall'altro la necessità nella clinica di valutare i pazienti con un occhio anche alla possibile componente psicopatologica, vista l'alta frequenza di associazione di ansia e depressione con le malattie respiratorie croniche.

Nuovi aspetti di fisiopatologia

Altri tasselli si sono aggiunti alla conoscenza del complesso meccanismo neurobiologico di percezione della dispnea. Complicati intrecci di segnali afferenti, meccanismi di feed back e modulazioni da parte di neurotrasmettitori,[1] sono alla base della sensazione di dispnea. Meglio conosciuti sono invece i meccanismi all'origine della componente ventilatoria del sintomo, soprattutto nel campo della BPCO, patologia nella quale è stato chiarito il ruolo giocato dalla iperinsufflazione statica e dinamica nella dissociazione neuromeccanica principale causa di dispnea.

Conseguenza di tali osservazioni è la considerazione relativa alla diagnostica dei pazienti con patologie respiratorie croniche, in particolare la BPCO. Se la spirometria resta un caposaldo della diagnosi precoce e dello screening non può però sostituire una diagnostica funzionale più completa (con misura di volumi polmonari, diffusione dei gas ed in alcuni casi test da sforzo cardiorespiratorio) soprattutto in tutti i casi in cui la dispnea costituisce un elemento importante della sintomatologia.

Interessanti inoltre sono i possibili sviluppi diagnostici che potrebbe avere l'individuazione di biomarkers neurobiologici coinvolti nella percezione.

Misura della dispnea e sue implicazioni terapeutiche

Recenti raccomandazioni dell'American Thoracic Society[5] ricordano l'importanza di definire la dispnea in tutti i suoi aspetti (sensoriale, affettivo e di impatto sulle attività quotidiane). Tuttavia i metodi di misura in uso, per la maggior parte strumenti sviluppati più di venti anni fa, rispondono solo ad alcune di queste esigenze. In realtà il problema dello strumento di misura della dispnea è ancora più complesso. Come puntualmente suggerito da Donald Mahler e Denis O'Donnel nella loro revisione, lo strumento di misura andrebbe scelto in funzione dello scopo prefisso: clinico, sperimentale, amministrativo etc. È però necessario che la misura sia quanto più possibile completa, che comprenda almeno l'aspetto fisico e affettivo del sintomo.

Questo aspetto relativo alla misura della dispnea è di estrema importanza se pensiamo a quanto peso viene attribuito a questa misura nella scelta della gestione terapeutica (linee guida GOLD).[6] È infatti dimostrato che la classificazione delle classi di gravità della BPCO può variare al variare del metodo di misura scelto per definire la dispnea. Se pensiamo anche a quanto

variabile può essere questo sintomo e a quante influenze può subire, viene da chiedersi se sia il caso di attribuire a tale sintomo un'importanza diagnostica così grande. Sarà probabilmente questo il motivo per il quale questa misura non è stata finora inserita in nessuna delle altre linee guida relative a patologie che vedono la dispnea come sintomo prevalente (asma, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, insufficienza cardiaca).

I risultati degli studi clinici relativi agli effetti dei farmaci sulla dispnea riflettono le stesse variabilità. Se il miglioramento della capacità inspiratoria sia a riposo che durante esercizio, soprattutto in pazienti con maggiore iperinsufflazione, sembra correlarsi con la variazione della dispnea, tuttavia questo non sembra sempre riflettersi su risultati clinicamente significativi. È verosimile che la disomogeneità delle casistiche, presenza di pazienti con fenotipi diversi e con caratteristiche funzionali diverse, costituisca un'importante elemento di errore, ma senza dubbio anche la scelta del metodo di misura della dispnea può contribuire ad alimentarlo.

Dispnea grave e terapia farmacologica

La possibilità di utilizzare gli oppioidi come terapia efficace in alcune forme di dispnea grave e refrattaria è argomento di numerose recenti discussioni. Linee guida internazionali (CHEST, ATS, Linee Guida Canadesi)[5,7,8] hanno ormai sancito un loro ruolo nel trattamento di queste forme di dispnea. È plausibile che, un trattamento, per molto tempo considerato controindicato per i suoi effetti sui centri respiratori, soprattutto nelle patologie respiratorie più gravi, possa essere considerato ancora con diffidenza dagli pneumologi. Tuttavia molti sono stati i progressi, sia in campo scientifico che etico, nel trattamento delle malattie respiratorie terminali. Essi forniscono dati solidi che fungono da supporto per una scelta terapeutica difficile che, condivisa con il paziente e con i familiari, è però doverosa in situazioni di estrema sofferenza.

Dispnea e terapia non farmacologica

Interessanti possibili sviluppi futuri potrebbero attendersi da terapie sia in campo neurologico, quali l'agopuntura, la stimolazione elettrica nervosa profonda e la cingulotomia, che endoscopico come la riduzione di volume e il posizionamento di molle di nickel/titanio. Esse necessitano di ulteriori conferme scientifiche e sono da ritenere al momento sperimentali. Maggiori evidenze sembrano confermare l'utilità di tecniche in grado di potenziare il riallenamento all'esercizio, caposaldo del trattamento riabilitativo respiratorio. La stimolazione elettrica dei muscoli quadricipiti ha già dimostrato la sua efficacia in studi controllati e necessita solo di standardizzazione. Molto interessanti sono anche i risultati di primi studi su nuove tecniche di applicazione di supporti ventilatori, che hanno già dimostrato una buona efficacia con tecnica tradizionale, ma che potrebbero avere una più ampia e efficace applicazione migliorandone la maneggevolezza (NIOV).[9]

Le evidenze scientifiche illustrate impongono una serie di considerazioni con implicazioni, sia scientifiche che di pratica clinica, nella gestione della dispnea vista la centralità di tale sintomo in tutte le patologie respiratorie.

La dimostrazione di meccanismi estremamente complessi alla base del sintomo dispnea impone che, in tutti i pazienti in cui tale sintomo riveste importanza clinica, si mettano in atto tutte le possibilità diagnostiche che possano chiarire i meccanismi alla base del sintomo comprendendo quelli relativi a possibili fattori influenzanti (ansia, comorbidità etc.) nella speranza di poter utilizzare in futuro, per questo scopo, anche biomarkers neurobiologici.

Visto il ruolo centrale della dispnea nella definizione della gravità di BPCO, e della conseguente terapia farmacologica, è necessario che venga scelto un metodo di misura standardizzato e quanto più completo (analisi delle componenti della dispnea). Per quanto riguarda le altre patologie respiratorie è auspicabile che venga introdotta la dispnea come elemento cardine della diagnostica e della terapia tenendo presente i differenti aspetti fisiopatologici che il sintomo assume in esse.

Unico aspetto, a mio avviso, comune a tutte le patologie respiratorie, è l'indubbia efficacia della riabilitazione sulla dispnea. In tal senso è necessario enfatizzare ad ogni livello, non solo scientifico ma anche politico, le potenzialità di tale trattamento arricchendo la letteratura scientifica di nuovi dati relativi a possibili nuove tecniche (NIOV e elettrostimolazione neuromuscolare).

In conclusione ci troviamo di fronte ad un sintomo di estrema complessità diagnostica e con un evidente forte componente soggettiva. Allo stesso tempo abbiamo la necessità di tradurre la dispnea sinteticamente e oggettivamente nel rispetto delle sue possibili numerose variabili. È quindi necessario che mettiamo in campo tutte le potenzialità diagnostiche pneumologiche, nel tentativo di una corretta caratterizzazione del sintomo per evitare che, un'eccessiva semplificazione della misura, possa portare anche ad una errata terapia.

Bibliografia

1. Mahler DA, O' Donnel DE, Recent advances in dyspnea. CHEST 2015;147(1):232-241.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-1440.
3. Argulian E, Agarwal V, Bangalore S, et al. Meta-analysis of prog- nostic implications of dyspnea versus chest pain in patients referred for stress testing. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):559-564.
4. Berraho M. Dyspnea: a strong independent factor for long-term mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(10):908-912.
5. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4): 435-452.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-365.
7. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest.* 2010;137(3):674-691.
8. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al; Canadian Thoracic Society COPD Committee Dyspnea Expert Working Group. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011;18(2):69-78.
9. Porszasz J, Cao R, Morishige R, van Eykern LA, Stenzler A, Casaburi R. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):334-342.

L'impatto del tumore polmonare sulla sopravvivenza in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica

Sara Tomassetti, MD; Christian Gurioli, MD; Jay H. Ryu, MD, FCCP; Paul A. Decker, MS; Claudia Ravaglia, MD; Paola Tantalocco, BME; Matteo Buccioli, BME; Sara Piciucchi, MD; Nicola Sverzellati, MD; Alessandra Dubini, MD; Giampaolo Gavelli, MD; Marco Chilosi, MD; Venerino Poletti, MD, FCCP

PREMESSA: Il tumore polmonare (LC) si associa frequentemente con la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Malgrado questa associazione sia ben nota, l'esito del LC nei pazienti con IPF non è chiaro. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare l'impatto del LC sulla sopravvivenza dei pazienti con associata IPF.

METODI: Sono stati riesaminati in totale 260 pazienti con IPF, e 186 casi di IPF avevano dati clinici e di follow-up completi. Tra questi, cinque casi sono stati esclusi perché il LC è stato sospettato radiologicamente ma non dimostrato istologicamente. I restanti 181 casi sono stati classificati in due gruppi: 23 pazienti con LC dimostrato tramite biopsia e IPF (LC-IPF) e 158 pazienti solo con IPF (IPF). Sono stati confrontati sopravvivenza e caratteristiche cliniche dei due gruppi.

RISULTATI: La prevalenza del LC dimostrato istologicamente era del 13%, e tra quelli con LC-IPF l'incidenza cumulativa ad 1 e 3 anni era 41% e 82%. I pazienti con LC erano più frequentemente fumatori (91,3% vs 71,6%, p = 0,001), con associazione di fibrosi polmonare ed enfisema (52% vs 32%, p = 0,052). La sopravvivenza dei pazienti con LC-IPF era significativamente peggiore rispetto che nei pazienti con IPF senza LC (sopravvivenza media; 38,7 mesi vs 63,9 mesi; hazard ratio = 5,0; IC 95%; 2,91-8,57; p < 0,001). Le cause di morte nel gruppo di studio erano insufficienza respiratoria nel 43% dei pazienti, progressione di LC nel 13%, e complicanze legate al trattamento del LC nel 17%.

CONCLUSIONI: Nei pazienti con IPF, il LC ha un significativo impatto negativo sulla sopravvivenza. La diagnosi ed il trattamento del LC nell'IPF sono gravate dall'aumento dell'incidenza di eventi complicanti gravi, apparentemente letali quanto il cancro stesso.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:4-11

Manoscritto ricevuto l'11 febbraio 2014; revisione accettata il 7 luglio 2014; pubblicato online in originale il 28 agosto 2014.

ABBREVIAZIONI: AE = riacutizzazione; CPFE = associazione fibrosi polmonare ed enfisema; CPI = indice fisiologico composito; DLCO = capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio; HR = hazard ratio; HRCT = TC ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LC = lung cancer; UIP = usual interstitial pneumonia

AFFILIAZIONI: Department of Diseases of the Thorax (Drs Tomassetti, Gurioli, Ravaglia, Tantalocco, Buccioli, and Poletti), G. B. Morgagni Hospital, Forlì, Italy; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Ryu) and Biomedical Statistics and Informatics (Mr Decker), Mayo Clinic, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, MN; Department of Radiology (Dr Piciucchi), G. B. Morgagni Hospital, Forlì, Italy; Department of Radiology (Dr Sverzellati), Parma University, Parma, Italy; Department of Pathology (Dr Dubini), G. B. Morgagni Hospital, Forlì, Italy; and Department of Radiology (Dr Gavelli), Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico), Meldola (Forlì), and Department of Pathology (Dr Chilosi), Verona University, Verona, Italy.

I Dr.i Tomassetti e Gurioli hanno contribuito in ugual misura.

Parti di questo articolo sono state presentate al Congresso Annuale ERS 24-28 settembre 2011, Amsterdam, Olanda.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è stato supportato dall'Associazione Morgagni per le Malattie Polmonari (AMMP).

CORRISPONDENZA: Venerino Poletti, MD, FCCP, U. O. Pneumologia, G. B. Morgagni Hospital, Via C. Forlanini 34, 47100 Forlì (FC), Italy; e-mail: venerino.poletti@gmail.com

DOI: 10.1378/chest.14-0359. CHEST 2015; 147(1):157-164

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una forma di polmonite interstiziale cronica progressiva con una sopravvivenza media dai 3 ai 5 anni. L'incidenza di tumore polmonare (LC) è di molto aumentata nei pazienti con IPF variando dal 4,4% al 48%.[1-3] L'unico studio retrospettivo che ha stimato l'incidenza cumulativa di LC nell'IPF riporta incidenze di LC del 3,3%; 15,4% e 54,7%, rispettivamente dopo 1, 5 e 10 anni di follow-up per IPF.[4] È stata descritta una più alta incidenza di LC nei maschi anziani fumatori e nei pazienti con associazione fibrosi polmonare ed enfisema (CPFE),[5] in cui l'enfisema condivide con l'IPF ed il cancro possibili connessioni patogenetiche.[6-9] Gli studi TC ad alta risoluzione (HRCT) hanno chiaramente dimostrato che il TC si sviluppa nell'area periferica delle lesioni fibrotiche e che la patologia del LC nell'IPF è caratteristica, mostrando una prevalenza di carcinomi a cellule squamose periferici o adenocarcinomi "intestinali".[10-14] Sebbene ampi studi retrospettivi abbiano confrontato i profili del LC nei pazienti con e senza IPF,[15,16] l'impatto del LC sulla prognosi dei pazienti con IPF non è attualmente chiara; le attuali linee guida scoraggiano la sorveglianza per LC in questi pazienti.[17]

Tuttavia, esistono sempre più evidenze che trattare il LC nei pazienti con IPF possa trovare indicazione, specialmente nelle fasi precoci di LC ed in pazienti selezionati con un adeguato livello di alterazione funzionale.[18-22] È ancora dibattuto se i pazienti con stadi inoperabili di LC o recidiva post-operatoria di tumore possano essere potenziali candidati alla radioterapia o alla chemioterapia. Al momento, non esistono né evidenze né consenso se gli approcci aggressivi siano adeguati per una strategia di trattamento non curativa del LC nei pazienti con IPF.[23-29] È stato in questo contesto che abbiamo cercato di definire gli esiti per i pazienti con carcinoma polmonare primitivo ed IPF, e se la terapia del LC che utilizziamo nella pratica clinica corrente sia associata con qualche beneficio.

Materiali e Metodi

Questo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione dell'Area Vasta Romagna, Italia (#2614/2010). La ricerca sistematica del database dei pazienti ha individuato 260 pazienti che soddisfacevano l'attuale criterio diagnostico di IPF[17] osservati presso la Pneumologia, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì, Italia, durante il periodo dall'1 gennaio 2000 al 31 marzo 2012. Abbiamo selezionato 186 pazienti con diagnosi di IPF e li abbiamo quindi seguiti presso il nostro istituto in base ad un protocollo prospettico di gestione clinica che prevede un esame HRCT annuale e prove di funzionalità respiratoria ogni 4 mesi. Fra essi, sono stati esclusi cinque casi perché non erano istologicamente dimostrati (non sono state eseguite procedure invasive a causa dell'età avanzata e delle scarse condizioni generali). I restanti 181 casi sono stati classificati in due gruppi: 23 pazienti con LC dimostrato tramite biopsia e IPF (gruppo LC-IPF) e 158 pazienti solo con IPF (gruppo IPF). Le forme sporadiche o familiari di IPF sono state definite dai criteri descritti nelle attuali linee guida.[17] Le riacutizzazioni (AE) sono state definite come un peggioramento acuto del respiro per cui non poteva essere identificata una causa e che rispettava tutti i criteri proposti da Collard e coll.[30] Le analisi di sopravvivenza sono state effettuate in tutti i casi dal momento della presentazione dell'IPF.

I LC sono stati classificati in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La stadiazione del LC è stata effettuata con il sistema TNM corrente al momento della diagnosi. Gli effetti collaterali dei trattamenti sono stati valutati utilizzando il National Cancer Institute Common Toxicities Criteria (NCI-CTC versione 3.0). La valutazione della risposta del tumore alla chemioterapia è stata valutata in base ai criteri Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST versione 1.1).[31] La mortalità operatoria e la mortalità legata al trattamento oncologico era definita come la morte che si verificava entro 30 giorni dal trattamento. Lo stato vitale e la data della morte sono state verificate utilizzando chiamate telefoniche, revisione dei registri pubblici, revisione del registro di morte italiano, e revisione delle successive visite del paziente.

Metodi statistici

I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti sono stati confrontati utilizzando il test della somma dei ranghi a due campioni per le variabili continue ed il test χ^2 (esatto) per le variabili categoriche. Le distribuzioni cumulative intervallo all'evento (sopravvivenza, progressione, AE) sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Gli esiti intervallo all'evento sono stati confrontati tra i gruppi LC e non LC utilizzando i modelli di regressione a rischio proporzionali tempo-dipendenti. In tutti i casi, sono stati considerati statisticamente significativi i valori $p < 0,05$.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Dei 181 pazienti con IPF seguiti presso il nostro istituto, abbiamo identificato 23 pazienti con LC-IPF (13%). Dei 23 pazienti con LC-IPF, sette (30%) hanno ricevuto la diagnosi di LC polmonare primitivo nello stesso momento della diagnosi di IPF. Gli altri 16 pazienti (70%) hanno sviluppato LC 18,5 ± 23,8 mesi (mediana, 30 mesi; intervallo, –27,5-84,1 mesi) dopo la diagnosi di IPF durante il periodo osservazionale. Tutti i casi di LC sono stati riscontri incidentali, eccetto per un unico paziente sintomatico con dolore dorsale dovuto a metastasi vertebrali di adenocarcinoma polmonare primitivo. L'incidenza cumulativa è mostrata in Figura 1. I risultati clinici e del BAL nei 181 pazienti con IPF raggruppati in base alla presenza o assenza di LC sono presentati in dettaglio in Tabella 1.
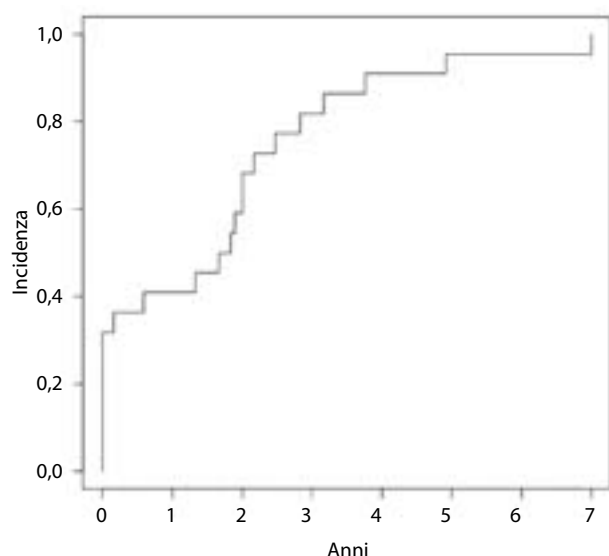
Figura 1 – *Curva di incidenza cumulativa di tumore polmonare in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica con tumore polmonare. L'incidenza cumulativa di tumore polmonare ad 1 anno e a 3 anni era 40,9% e 81,8%, rispettivamente, in base all'analisi di Kaplan-Meier.*

Risultati delle scansioni HRCT

Sull'intera coorte di 181 pazienti con IPF, 94 (52%) mostravano un quadro di pattern "UIP definitivo" all'esame HRCT con un'uguale distribuzione tra i casi con LC e i soggetti di controllo. L'estensione mediana di fibrosi osservata all'HRCT effettuata al momento della diagnosi di IPF era del 50% (20%-80%) del parenchima polmonare totale, senza differenze tra chi aveva LC e chi no. La CPFE è stata identificata in 12 pazienti (52%) con LC primitivo e in 50 pazienti senza LC (32%; p = 0,052). L'estensione mediana di enfisema nei due gruppi era del 35% (intervallo, 10%-50%) e 20% (5%-80%), rispettivamente. Le caratteristiche di fondo all'HRCT del parenchima in cui si è sviluppato LC sono riportate in Tabella 2.

Risultati anatomopatologici

88 pazienti (46%) presentavano un pattern UI definitivo istologicamente dimostrato tramite biopsia polmonare chirurgica (n = 84) o resezione polmonare per LC (n = 4). I tipi istologici di carcinoma più frequentemente riscontrati erano squamocellulare periferico (n = 9, 39%) ed adenocarcinoma (n = 8, 35%). Il LC a piccole cellule è stato riscontrato in tre casi (13%) e in un unico caso è stato diagnosticato un raro LC a grandi cellule simile ad un linfoepitelioma. I restanti due casi erano tumore misto (LC a piccole cellule con adenocarcinoma e squamoso con LC a grandi cellule).

Stadiazione del LC

La distribuzione dei casi in base allo stadio del LC è riportata in Figura 2. Tutti i LC in fase iniziale (stadio I, nove casi, 39%) sono stati trovati incidentalmente con l'esame annuale HRCT di follow-up per IPF.

Trattamento del LC

Il trattamento del LC in base alla stadiazione TNM del LC e la gravità dell'IPF (sesso, età e indice [GAP] fisiologico) è riportato in Figura 2. La chirurgia per i LC in fase iniziale è consistita in quattro lobectomie e tre resezioni sublobari. Cinque pazienti (due lobectomie, due resezioni sublobari, un'ablazione con radiofrequenza) hanno manifestato una recidiva di LC dopo un follow-up mediano di 16 mesi (intervallo, 13-28 mesi). Sei su sette pazienti che erano stati operati sono morti; la sopravvivenza dopo la chirurgia è stata 20 mesi (1-36 mesi). Delle quattro lobectomie, un paziente è morto 15 giorni dopo la lobectomia per AE di IPF. Un'altra complicanza è stata la tardiva manifestazione di pneumotorace persistente in un caso di resezione sublobare ed in un caso di ablazione con radiofrequenza; entrambi i casi si sono risolti dopo drenaggio con tubo toracico.

Il trattamento chemioterapico e le relative complicanze sono riportate in Tabella 3. Dei nove pazienti trattati solo con chemioterapia, otto sono morti con una sopravvivenza mediana di 8,5 mesi (intervallo, 4-24 mesi).

Sopravvivenza

La curva di sopravvivenza dei pazienti con IPF con e senza LC è mostrata in Figura 3. Nel gruppo dei pazienti con LC-IPF, 18 (78,3%) sono morti, la sopravvivenza mediana è stata di 38,7 mesi. Dei 158 pazienti con IPF senza LC, 69 (43,7%) sono morti (sopravvivenza mediana; 63,9 mesi), e 14 (8,9%) sono stati sottoposti a trapianto polmonare. Le sopravvivenze ad uno e 3 anni nei due gruppi erano 78% e 52% nel gruppo LC-IPF e 92% e 70% nel gruppo IPF, rispettivamente. Vi era una differenza significativa di sopravvivenza tra i due gruppi (hazard ratio non corretto [HR] = 5,0; IC 95%; 2,91-8,57; p < 0,001) (Figura 3). Dopo aver corretto per età, sesso, stato di fumatore, % del predetto della capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio (D_{LCO}), e % del predetto dell'FVC, l'HR era 7,0 (IC 95%; 3,81-12,90; p < 0,001). Per evitare il bias legato alla prevalenza sbilanciata di CPFE nei due gruppi, abbiamo corretto la sopravvivenza per sesso, pack-years, D_{LCO}, e indice fisiologico composito (CPI) in un modello a parte. I risultati non cambiavano dopo la rianalisi (HR corretto = 6,21; IC 95%; 2,88-13,41; p < 0,001).

TABELLA 1] Caratteristiche basali dei pazienti al momento della diagnosi di IPF

Caratteristiche	IPF e tumore polmonare (n = 23)	Solo IPF (n = 158)	Valore p
Età, ± DS, anni	66,9 ± 6,5	63,4 ± 8,8	0,058
Maschi (femmine); % maschi	19 (4); 82,6	116 (42); 73,4	0,34
Stato di fumatore, N. (%)			0,001
Attuale	3 (13,0)	2 (1,33)	
Ex	18 (78,3)	111 (70,3)	
Mai	2 (8,7)	45 (28,5)	
Pack-y	36,7 ± 23,1	28,0 ± 21,0	0,071
Pattern definitivo di UIP all'HRCT (SLB) % esami HRCT	13 (10); 56,5	81 (77); 51,3	0,64
IPF familiare, N. (%)	4 (17,4)	27 (17,1)	0,97
FVC	89,0 ± 16,5	75,0 ± 18,0	0,001
FEV_1/FVC	86,0 ± 9,2	91,2 ± 12,2	0,049
Dlco	56,6 ± 11,3	50,7 ± 18,0	0,021
OLT, N. (%)	1 (4,4)	17 (10,8)	0,33
Stadio GAP, N. (%)			0,23
I	17 (73,9)	87 (55,1)	
II	5 (21,7)	58 (36,7)	
III	1 (4,3)	13 (8,2)	
Analisi della conta cellulare del BAL, ± DS, %	n = 20	n = 134	
Linfociti	11,3 ± 13,4	13,2 ± 10,6	0,14
Neutrofili	21,2 ± 22,6	31,9 ± 26,0	0,09
Eosinofili	5,4 ± 5,7	5,1 ± 7,1	0,68

Dlco = capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio; GAP = sesso, età, e caratteristiche fisiologiche; HRCT = TC ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; OLT = ossigenoterapia a lungo termine; SLB = biopsia polmonare chirurgica; UIP = usual interstial pneumonia.

Confrontando la sopravvivenza nei 28 casi di LC (cinque possibili e 23 istologicamente dimostrati) con i 158 soggetti di controllo, è rimasta immodificata la differenza significativa (HR non corretto = 5,08; IC 95%; 3,07-8,38; p < 0,001). L'analisi di sopravvivenza corretta per sesso, pack-years, Dlco, FVC HR = 6,35 (IC 95%; 3,64-11,05; p < 0,001); corretta per sesso, pack-years, Dlco, CPI, HR = 5,97 (IC 95%; 3,12-11,44; p < 0,001).

Nel gruppo LC-IPF, 10 pazienti sono morti di insufficienza respiratoria secondaria ad IPF (43%). Tre pazienti sono morti per progressione di LC (13%). Quattro pazienti (17%) sono morti di complicanze letali secondarie alla diagnosi ed al trattamento del LC (uno dopo broncoscopia, uno dopo lobectomia, e due dopo chemioterapia). Un paziente è morto di infarto miocardico.

Progressione di IPF

La durata mediana del follow-up è stata 16,2 mesi (intervallo; 6,5-72,4 mesi) nel gruppo LC-IPF e 40,2 mesi (intervallo; 7,0-124,1 mesi) nel gruppo IPF. Durante il periodo di follow-up, 13 pazienti sui 23 con LC (56,5%) e 109 sui 158 senza LC (69%) hanno presentato progressione di malattia, come descritto in precedenza. La progressione mediana dal momento della diagnosi è stata 20,3 mesi nel gruppo LC-IPF e 21,4 mesi nel gruppo IPF. Non vi era una significativa differenza nella sopravvivenza priva di progressione tra i due gruppi (Figura 4) (HR = 1,37; IC 95%; 0,63-2,97; p = 0,43). Dopo aver corretto per età, sesso, stato di fumatore, Dlco % del predetto, e FVC % del predetto, non vi erano differenze (HR = 1,45; IC 95%; 0,66-3,17; p = 0,36). Inoltre, dopo aver corretto la progressione in base a sesso, pack-years, Dlco, e CPI, i risultati non sono cambiati (HR = 1,61; IC 95%; 0,67-3,87; p = 0,29).

Confrontando la sopravvivenza priva di progressione dei 28 casi di LC (cinque possibili e 23 dimostrati istologicamente) con i 158 soggetti di controllo i risultati non cambiavano (HR non corretto = 1,64 [IC 95%; 0,85-3,16; p = 0,14]; HR non corretto per sesso, pack-years, Dlco, FVC = 1,77 [IC 95%; 0,91-3,43; p = 0,091]; HR corretto per sesso, pack-years, Dlco, CPI = 1,93 [IC 95%; 0,94-3,97; p = 0,074]).

TABELLA 2] Caratteristiche all'HRCT dei carcinomi polmonari nei pazienti con IPF

Caratteristica	Valore
Localizzazione, N. (%)	
Centrale[a] (periferica)	2 (21)
Lobi superiori (lobi inferiori)	14 (9)
Quadro HRCT (n = 22),[b] N. (%)	
Quadro fibrotico	16 (77)
Honeycombing	5 (23)
Pattern reticolare	11 (50)
Ground glass	1 (4,5)
Enfisema	3 (14)
Parenchima normale	2 (9)

I radiologi hanno valutato il contesto in cui si è sviluppato il cancro polmonare classificandolo come segue: quadro fibrotico (distorsione reticolare, opacità ground-glass, honeycombing), polmone normale, enfisema. Vedi la legenda della Tabella 1 per il significato delle abbreviazioni.
[a]Il tumore è stato considerato centrale quando localizzato in un'area 3 cm lontano dalla pleura.
[b]Il quadro non è stato registrato in un caso di carcinoma squamocellulare con il solo interessamento della parete bronchiale.

AE di IPF

Sui 61 pazienti che hanno presentato AE-IPF, cinque erano nel gruppo LC-IPF (21,7%), e 56 erano nel gruppo IPF (35,4%). La mortalità per AE era 80% (quattro su cinque) e 78,6% (44 su 56) nel gruppo LC-IPF e solo IPF, rispettivamente. Nei pazienti con LC-IPF, le AE sono state scatenate da procedure/trattamenti medici di LC in quattro casi (80%): due chemioterapie (su 12 pazienti trattati; 16,7%), una lobectomia (su quattro lobectomie, 25%), una biopsia transbronchiale (su 20, 5%).
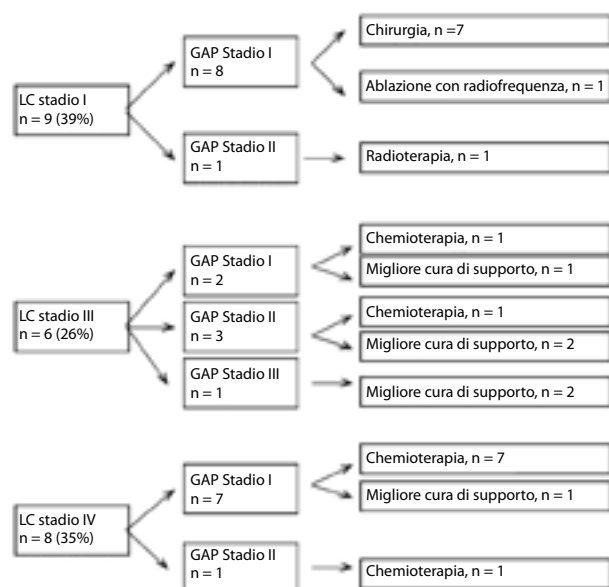
Figura 2 – *Trattamento del LC in base allo stadio del LC e alla gravità della fibrosi polmonare idiopatica. GAP = sesso, età, e caratteristiche fisiologiche; LC = lung cancer.*

Discussione

Questo studio dimostra che nei pazienti con IPF, il LC ha un impatto significativamente negativo sulla sopravvivenza. La diagnosi ed il trattamento del LC nell'IPF sono gravate da un aumento dell'incidenza di gravi eventi complicanti, apparentemente letali quanto il LC stesso.

Considerando solo i casi con LC dimostrati con biopsia, la prevalenza di LC nella nostra coorte era del 13%. Anche se il sospetto di LC era alto, i clinici hanno deciso di non sottoporre a biopsia il 3% dei casi. La difficile decisione clinica di evitare la biopsia è stata legata a diversi motivi, l'età e le condizioni scadute di questi pazienti, il rischio della diagnosi invasiva, e l'incertezza su quale beneficio avremmo potuto offrire dopo una diagnosi di LC dimostrata con biopsia in un contesto di IPF. Dopo lo studio pubblicato di Osawa e coll.,[4] questo è il secondo rapporto che documenta che l'incidenza complessiva di LC aumenta notevolmente nel tempo dopo la diagnosi iniziale di IPF. L'incidenza complessiva a 1 e 3 anni riportata nel nostro studio è significativamente più alta rispetto a quanto in precedenza riportato. Osawa e coll. hanno confrontato LC-IPF e solo IPF e hanno dimostrato una sopravvivenza mediana di 120 mesi e 104 mesi, mentre noi abbiamo osservato una sopravvivenza mediana di 38,7 mesi e 63,9 mesi, rispettivamente, che è coerente con i tassi di sopravvivenza riportati in precedenza per l'IPF.[17,32]

I risultati di questo studio confermano i riscontri precedenti delle caratteristiche cliniche, radiologiche, e patologiche del LC nell'IPF. La storia di fumo è associata con un più alto rischio di LC, e l'enfisema associato a fibrosi polmonare si è confermato essere un contesto specifico in cui l'incidenza di LC è aumentata. Questo studio dimostra che il LC nell'IPF si sviluppa dalle aree periferiche di fibrosi, e la presenza di aspetto HRCT di usual interstitial pneumonia tipica non influenza il rischio di sviluppare LC. Riconoscendo il limitato numero di casi esaminati, affermiamo qui per la prima volta che la prevalenza di IPF familiare è simile nei pazienti con IPF con e senza LC. Tutti questi riscontri clinici, radiologici, e patologici sono in linea con le attuali ipotesi patogenetiche che considerano l'IPF e la BPCO malattie dell'invecchiamento precoce con parecchi collegamenti alla biologia del LC.[6-16]

TABELLA 3] Trattamento chemioterapico e complicanze correlate

Paziente,[a] anni	Tipo istologico	Regime chemioterapico	Evento avverso grado 3	Evento avverso fatale
M, 68	SCLC	Cisplatino + etoposide	Pancitopenia e scompenso cardiaco	...
M, 67	SCLC	Carboplatino + etoposide	...	...
M, 57	SCLC	Cisplatino + etoposide	...	...
M, 63	NSCLC, SQ	Cisplatino + gemcitabina	...	...
M, 62	NSCLC, SQ	Vinorelbina	...	AE
M, 74	NSCLC, SQ	I linea: carboplatino	...	...
		II linea: vinorelbina		
		III linea: docetaxel		
F, 67	NSCLC, SQ	Cisplatino + gemcitabina	Neutropenia, pneumotorace, ed empiema	Shock settico
M, 71	NSCLC, ADK	Gemcitabina	AE	...
M, 78	NSCLC, ADK	Cisplatino + gemcitabina	...	...
M, 69	NSCLC, ADK	I linea: Cisplatino + gemcitabina	...	...
		II linea: Carboplatino + paclitaxel + bevacizumab		
		III linea: Bevacizumab + pemetrexed		
F, 70	Misto SCLC + ADK	Cisplatino + etoposide	...	...
M, 72	Misto carcinoma a grandi cellule + SQ	Carboplatino + gemcitabina	Ipotensione	...

ADK = adenocarcinoma; AE = riacutizzazione; NSCLC = tumore polmonare non a piccole cellule; SCLC = microcitoma; SQ = squamoso. Vedi la legenda della Tabella 1 per il significato delle altre abbreviazioni.
[a]Sesso ed età.

È da notare che in questo studio, abbiamo chiaramente dimostrato per la prima volta una differenza significativa nella sopravvivenza di pazienti con LC-IPF rispetto a solo IPF, con un HR corretto di 7 (IC 95%; 3,81-12,90; p < 0,001). Abbiamo rigorosamente esaminato la progressione dell'IPF in base allo stadio del cancro.
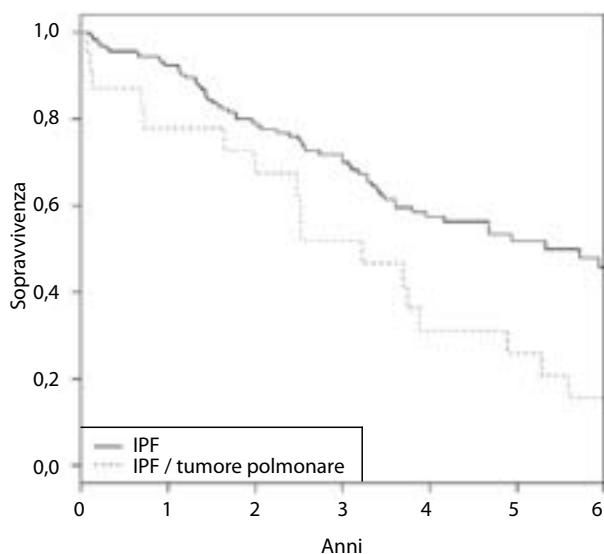
Figura 3 – *Curva di sopravvivenza dei pazienti con IPF con e senza LC (il tempo 0 è la diagnosi di IPF per entrambi i gruppi). La sopravvivenza ad 1 e 3 anni nei due gruppi era 78% e 52% nel gruppo di studio e 92% e 70% nel gruppo di controllo, rispettivamente, in base all'analisi di Kaplan-Meier. IPF = fibrosi polmonare idiopatica. Vedi la legenda della Figura 2 per il significato della altre abbreviazioni.*

Figura 4 – *Percentuale di progressione di malattia IPF nei pazienti con e senza LC (il tempo 0 è la diagnosi di IPF per entrambi i gruppi). L'intervallo mediano di progressione di malattia è stato di 20.3 mesi nel gruppo di studio e 21,4 mesi nel gruppo di controllo. Non vi era una differenza significativa nella sopravvivenza senza progressione tra i due gruppi. Vedi le legende della Figura 2 e 3 per il significato delle abbreviazioni.*

I possibili dubbi sulla piccola dimensione della coorte con LC sono alleviati da una percentuale notevolmente simile di progressione di malattia. È interessante che i nostri dati mostrano per la prima volta, per quanto ne sappiamo, che la differenza nella mortalità osservata nel nostro studio non era dovuta al peggioramento della fibrosi polmonare, ma fondamentalmente sia alla progressione del LC che alle complicanze del trattamento del LC. Abbiamo osservato che l'80% delle AE dei pazienti con LC erano scatenate dai trattamenti o dalle procedure diagnostiche per il LC; questo rischio rende particolarmente difficili le decisioni cliniche riguardanti la gestione dell'IPF.

Le decisioni terapeutiche sono state influenzate dalla gravità dell'IPF e dallo stadio del LC. La maggior parte dei nostri pazienti con LC allo stadio I e IPF lieve è stata sottoposta ad intervento chirurgico. I pazienti con LC avanzato sono stati ugualmente trattati con chemioterapia o soltanto migliore terapia di supporto, indipendentemente dalla gravità dell'IPF.

Noi crediamo che questa eterogeneità nel trattamento del LC avanzato rifletta l'incertezza clinica degli esiti di questa combinazione letale di malattie. Quindi, quando si arriva a suggerire chemioterapia o radioterapia per il LC avanzato la decisione sembra più arbitraria e probabilmente maggiormente influenzata dal punto di vista del paziente.

Molti studi hanno provato ad esplorare l'effetto della resezione chirurgica del LC nei pazienti con IPF. La mortalità precoce post-operatoria varia dallo 0% al 18,2% e la morbilità post-operatoria varia dal 7,1% al 40,7% dei pazienti con IPF.[18-22] In linea con i riscontri precedenti, i nostri risultati dimostrano un rischio accettabile di AE di IPF nei pazienti indirizzati alla lobectomia (25%), mentre la resezione sublobare sembra accettabile (nessuno dei nostri pazienti indirizzati alla resezione sublobare hanno manifestato complicanze fatali). Quattro su sei pazienti hanno avuto una recidiva del LC durante il follow-up ed il reale beneficio della resezione chirurgica rimane non chiaro ed i nuovi trattamenti meno invasivi del LC, come la termoablazione o la crioablazione, dovrebbero essere indagati nei futuri trial.

Con l'intento di curare il LC nei pazienti con IPF con modalità minimamente invasive, potrebbe essere utile individuare precocemente i noduli polmonari, specialmente nell'IPF lieve-moderata. Nella nostra serie, tutti i LC allo stadio I erano asintomatici e sono stati individuati con un esame HRCT annuale di follow-up. Saremmo tentati di affermare che il follow-up con un esame HRCT possa essere utile per lo screening del LC in questi pazienti, ma riconosciamo che prima di discutere dell'utilità dell'HRCT dobbiamo provare con studi più ampi che il trattamento tempestivo del LC sia di reale beneficio nei pazienti con IPF.

La chemioterapia non sembra essere un'alternativa sicura. Sei su 12 pazienti hanno manifestato complicanze gravi (41%), e due su 12 erano fatali (16%). Le AE si sono manifestate in due pazienti ed è stato fatale in uno di questi. I nostri dati sono in linea con i precedenti resoconti di trattamento sistemico utilizzato nei pazienti con LC ed IPF, in cui l'incidenza delle AE legate al trattamento variava dal 12,5% al 30% e la mortalità delle AE legate al trattamento variava dal 9% al 16%.[25-29] In accordo con gli studi precedentemente pubblicati, i nostri dati dimostrano una sopravvivenza media di 8,5 mesi dalla diagnosi di LC in pazienti allo stadio III/IV trattati con chemioterapia. La sopravvivenza mediana riportata di LC in IPF trattato con chemioterapia è 7-11 mesi.[25-29]

Riconosciamo che il disegno retrospettivo, a singolo centro di questo studio ed il numero limitato di pazienti in questo gruppo di studio rappresentano limitazioni importanti. La gestione ottimale del LC nei pazienti con IPF dev'essere affrontata in ampi studi multicentrici prospettici collaborativi.

Conclusioni

Abbiamo trovato una ridotta sopravvivenza dei pazienti con IPF che sviluppano LC, che è principalmente dovuta alla progressione del LC, ed alle complicanze del trattamento. La diagnosi ed il trattamento di LC in IPF sono gravate da un aumento dell'incidenza degli eventi complicanti gravi, apparentemente letali quanto il cancro stesso. La lobectomia e la chemioterapia hanno un'alta incidenza di eventi complicanti letali ed il loro utilizzo indiscriminato nei pazienti con LC-IPF è discutibile.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: Tutti gli autori hanno dato l'approvazione finale della versione da pubblicare e sono stati d'accordo di essere responsabili di tutti gli aspetti del lavoro assicurando che le questioni legate all'accuratezza ed all'integrità di tutte le parti del lavoro sono state adeguatamente indagate e risolte. V. P. conferma che gli obiettivi e le procedure dello studio sono stati divulgati con onestà. Inoltre, egli ha revisionato i dati di esecuzione dello studio e conferma che le procedure sono state seguite in modo da convincere tutti gli autori che i risultati sono validi e generalizzabili ad una popolazione simile a quella arruolata in questo studio. S. T., C. G., J. H. R., e P. A. D. hanno contribuito alla bozza dell'articolo presentato, l'hanno revisionata criticamente nei contenuti importanti, ed hanno prestato contributi essenziali alla concezione ed al disegno così come all'acquisizione, analisi, ed interpretazione dei dati; C. R., P. T., e M. B. hanno contribuito alla bozza dell'articolo presentato ed hanno prestato contributi essenziali all'acquisizione, analisi, ed interpretazione dei dati; S. P., N. S., e G. G. hanno contribuito alla bozza dell'articolo presentato ed hanno prestato contributi essenziali all'acquisizione, analisi, ed interpretazione dei dati radiologici; A. D. e M. C. hanno contribuito alla bozza dell'articolo presentato ed hanno prestato contributi essenziali all'acquisizione, analisi, ed interpretazione dei dati patologici; e V. P. ha contribuito sostanzialmente alla concezione, disegno, ed interpretazione dei dati, e ha revisionato criticamente l'articolo presentato nei suoi contenuti importanti.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: il Dr Poletti è membro del comitato consultivo di InterMune. I Dr.i Tomassetti, Gurioli, Ryu, Ravaglia, Tantalocco, Buccioli, Piciucchi, Sverzellati, Dubini, Gavelli, e Chilosi ed il Sig. Decker hanno riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Lo sponsor ha coperto i costi di pubblicazione.

Bibliografia

1. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007;101(12):2534-2540.
2. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int*. 1995; 45(12):925-932.
3. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*. 1980;35(7):496-499.
4. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009;14(5):723-728.
5. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16(2):326-331.
6. Chilosi M, Doglioni C, Murer B, Poletti V. Epithelial stem cell exhaustion in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010;27(1):7-18.
7. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162(3):156-173.
8. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):265-272.
9. Casoni GL, Ulivi P, Mercatali L, et al. Increased levels of free circulating DNA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biol Markers*. 2010;25(4):229-235.
10. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Yoshimura K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(1):95-99.
11. Chilosi M, Tomassetti S, Dubini A, et al. Immunophenotypic profiles of lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis. Paper presented at: European Respiratory Society Annual Meeting; 2008; Berlin, Germany.
12. Sakai S, Ono M, Nishio T, Kawarada Y, Nagashima A, Toyoshima S. Lung cancer associated with diffuse pulmonary fibrosis: CT-pathologic correlation. *J Thorac Imaging*. 2003;18(2):67-71.
13. Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;17(6): 1216-1219.
14. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnositc thin-section CT diagnoses. *Radiology*. 2010;254(3):957-964.
15. Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(8):763-770.
16. Calabrese F, Lunardi F, Giacometti C, et al. Overexpression of squamous cell carcinoma antigen in idiopathic pulmonary fibrosis: clinicopathological correlations. *Thorax*. 2008;63(9):795-802.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
18. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136(5):1357-1363.
19. Fujimoto T, Okazaki T, Matsukura T, et al. Operation for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: surgical contraindication? *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1674-1678.
20. Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, Kimura M, Tojo T, Taniguchi S. Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55(8):505-508.
21. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(6):1321-1327.
22. Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, et al. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5): 1812-1817.
23. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med*. 2008;26(8):504-507.
24. Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2013;82(2):260-265.
25. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayasi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011;71(1):70-74.
26. Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Homma S. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology*. 2010;15(1):88-92.
27. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(2):260-265.
28. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013; 85(4):326-331.
29. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(7):1242-1246.
30. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-643.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
32. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-691.

Cuore polmonare acuto nell'ARDS

Razionale per la protezione del ventricolo destro

Xavier Repessé, MD; Cyril Charron, MD; Antoine Vieillard-Baron, MD, PhD

La strategia ventilatoria nell'ARDS è stata costantemente modificata nel corso degli ultimi 40 anni poiché si sono ampliate le conoscenze in merito alla patofisiologia dell'ARDS. L'attenzione della ventilazione era rivolta al polmone con l'obiettivo di "aprire il polmone" e ottimizzare la saturazione arteriosa d'ossigeno, ora, invece si tiene in maggior considerazione anche il danno vascolare polmonare e i suoi effetti sul ventricolo destro e sull'emodinamica. I dispositivi di monitoraggio emodinamico oggi a disposizione al letto del paziente, come ad esempio l'ecocardiografia, permettono agli intensivisti di valutare i parametri respiratori in base al loro effetto sulla performance del ventricolo destro. Successivamente, prenderemo in esame la patofisiologia della disfunzione vascolare polmonare nell'ARDS, considereremo gli effetti benefici e dannosi della ventilazione meccanica, descriveremo l'incidenza ed il significato del cuore polmonare acuto sulla base di recenti studi su un ampio numero di pazienti, e proporremo un approccio nuovo, sebbene non totalmente validato, basato sulla protezione sia del polmone che del ventricolo destro. Una delle nostre conclusioni è che la valutazione del ventricolo destro può aiutare gli intensivisti a stabilire l'equilibrio tra il reclutamento e la sovra-distensione causate dalla strategia ventilatoria. Un buon esempio di questo è costituito dalla pronazione con i suoi effetti benefici sul polmone e anche sull'emodinamica (sul ventricolo destro). I lettori dovrebbero essere consapevoli che la maggior parte delle informazioni fornite in questo articolo rispecchiano il punto di vista degli autori. Nonostante questo commento clinico sia basato su osservazioni cliniche, studi clinici, e sulla ben nota patofisiologia, non esiste scienza medica basata sull'evidenza che lo supporti. Nel caso in cui si preferisce utilizzare un differente approccio terapeutico, il nostro articolo potrebbe essere letto come un ulteriore tentativo di fornire agli intensivisti un aiuto nel migliorare la gestione dell'ARDS.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:12-18

ABBREVIAZIONI: ACP = cuore polmonare acuto; HFOV = ventilazione oscillatoria ad alta frequenza; LV = ventricolo sinistro; PAC = catetere arterioso polmonare; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; RV = ventricolo destro

Manoscritto ricevuto il 9 aprile 2014; revisione accettata l'1 luglio 2014.

AFFILIAZIONI: Section Thorax-Vascular Disease-Abdomen-Metabolism (Drs Repessé, Charron, and Vieillard-Baron), Intensive Care Unit, Ambroise-Paré, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt; and Faculty of Medicine Paris Ile-de-France Ouest (Dr Vieillard-Baron), Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Saint-Quentin en Yvelines, France.

CORRISPONDENZA: Antoine Vieillard-Baron, MD, PhD, Intensive Care Unit, Section Thorax-Vascular Disease-Abdomen-Metabolism, Ambroise-Paré, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, 9, avenue Charles-de-Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt; e-mail: antoine.vieillard-baron@apr.aphp.fr

DOI: 10.1378/chest.14-0877. CHEST 2015; 147(1):259-265

Nel 1975, uno studio di Suter e coll.[1] ha definito come la migliore strategia ventilatoria nell'ARDS quella che permette il miglior apporto di ossigeno ai tessuti. In particolare, gli autori riportavano che la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) "ottimale" era rappresentata dal miglior compromesso tra il miglioramento nella compliance del sistema respiratorio e lo spazio morto e il trasporto di ossigeno. Da una PEEP di zero a una PEEP di 7 cm H_2O, la compliance aumentava parallelamente al trasporto di ossigeno e lo spazio morto diminuiva, mentre da una PEEP di 7 cm H_2O a una PEEP di 13 cm H_2O, la compliance diminuiva parallelamente al decremento del trasporto di ossigeno e all'incremento nello spazio morto.[1] In quell'epoca, ciò indicava chiaramente un legame tra polmone ed emodinamica, richiamando l'attenzione sui parametri respiratori. Sfortunatamente, dopo questo studio, la maggior parte delle linee guida sulla gestione respiratoria si sono focalizzate per molti anni prevalentemente sui polmoni, trascurando l'emodinamica, con lo scopo di "aprire il polmone" e ottimizzare la saturazione arteriosa di ossigeno, come dimostrato, ad esempio, dalla scala PEEP/FIO_2 proposta in diversi studi randomizzati controllati.[2] Un nuovo aspetto, che tiene in considerazione anche il danno vascolare polmonare, i suoi effetti sul ventricolo destro e, infine, la questione emodinamica, potrebbe essere uno dei punti di ricerca emergenti. Questo fondamentalmente grazie allo sviluppo di nuovi strumenti disponibili al letto del paziente, che consentono agli intensivisti di applicare la ben nota fisiopatologia dell'ipertensione polmonare all'ARDS e quindi di valutare accuratamente e in maniera non invasiva la funzione del ventricolo destro (RV) al baseline, ma anche in seguito alla modifica dei parametri respiratori.

In questo articolo prenderemo brevemente in esame la patofisiologia della disfunzione vascolare polmonare nell'ARDS, l'impatto dell'approccio basato sull'"aprire il polmone", e l'incidenza e la diagnosi del cuore polmonare acuto (ACP) e le su conseguenze sull'emodinamica e sulla prognosi. Infine, proporremo un approccio alla ventilazione "protettivo per il RV".

Razionale

Descritta più di mezzo secolo fa, l'ARDS coinvolge meccanismi patofisiologici eterogenei in gran parte responsabili di differenti gradi di severità. Più i pazienti sono ipossiemici più è alta la mortalità,[3,4] sebbene la severità dell'ipossiemia di per sé non sia stata descritta come un predittore affidabile dell'esito.[5] L'ARDS interessa non solo gli alveoli ma anche la circolazione polmonare, come riportato da Zapol e Snider[6] nel loro storico studio che mostrava un incremento significativo della pressione arteriosa media, amplificato dall'applicazione della PEEP. Questo è in parte la conseguenza di alterazioni strutturali del circolo polmonare, con infiammazione, vasocostrizione, edema, trombi e rimodellamento vascolare, conseguente alla proliferazione delle cellule muscolari delle arterie polmonari, normalmente non muscolarizzate.[7] Tuttavia in alcuni casi questo si verifica anche a causa di una ventilazione a pressione positiva inadatta che genera una competizione pericolosa tra la pressione di distensione degli alveoli e il flusso nei capillari alveolari.[8,9] Zapol e coll.[10] hanno suggerito questo effetto anche riportando un'inattesa relazione inversa tra la resistenza vascolare polmonare e la gittata cardiaca. Zapol e coll.[11] hanno mostrato che la relazione tra la pressione di fine diastole in ventricolo sinistro (LV) e la pressione di occlusione dell'arteria polmonare non erano preservate dopo l'applicazione di una PEEP > 10 cm H_2O, la seconda costantemente sovrastimando la prima. Studi clinici forniscono evidenza di tale effetto dannoso dell'inadeguata ventilazione a pressione positiva. In un primo studio randomizzato e controllato, la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) aumentava la mortalità.[12] Nel gruppo sottoposto a HFOV, un numero maggiore di pazienti richiedevano la somministrazione di farmaci vasopressori e ne assumevano per un periodo di tempo più lungo.[12] In un altro studio osservazionale usando ecocardiografia transesofagea, Guervilly e coll.[13] hanno mostrato che l'HFOV induceva un peggioramento significativo della disfunzione e scompenso del RV. Nonostante molto diversa dalle modalità convenzionali, l'HFOV può essere compresa alla luce di un approccio basato su "aprire il polmone", poiché il suo scopo è quello di mantenere aperto il polmone. Di conseguenza, durante un ciclo respiratorio sono mantenuti elevati livelli di pressione media nelle vie aeree, che possono comportare un'insufficienza della circolazione polmonare, come descritto in breve precedentemente. Nell'insieme, questi studi suggeriscono che alcune strategie ventilatorie possono alterare la circolazione vascolare polmonare, la funzione del RV, e infine la prognosi. Ciò è essenzialmente mediato dallo stress polmonare, cioè dalla pressione transpolmonare (che è la pressione alveolare meno la pressione pleurica), come dimostrato più di 35 anni fa nei cani[14] e più di recente negli umani dal nostro gruppo.[15]
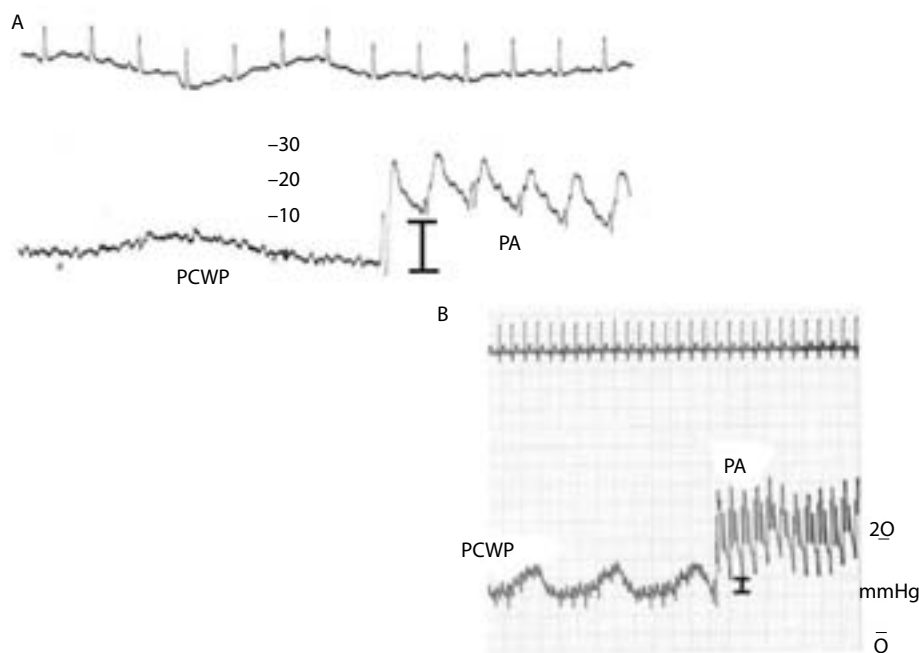
Figura 1 – *A-B, Rappresentazione di un alto gradiente di pressione transpolmonare (segno) in un paziente ventilato per ARDS (A), paragonato con un paziente con un gradiente normale (B). PA = pressione arteriosa polmonare; PCWP = pressione di incuneamento capillare.*

La disfunzione vascolare polmonare al giorno d'oggi è molto più studiata in questo ambito e ben descritta. In uno studio, Bull e coll.[16] hanno riportato un'incidenza del 73% di tale disfunzione in 475 pazienti con ARDS monitorati con un catetere in arteria polmonare (PAC). Questa disfunzione, definita da un elevato gradiente di pressione transpolmonare (pressione diastolica in arteria polmonare meno pressione di incuneamento capillare) (Figura 1), si verificava in più del 70% dei casi ed era indipendentemente correlata ad un'elevata mortalità, suggerendo un forte legame tra le due.[16] Poiché il ventricolo destro in condizioni normali agisce come "un condotto passivo",[17] la disfunzione vascolare polmonare, che comporta un repentino aumento nella pressione arteriosa polmonare, può indurre ACP. In un gran numero di pazienti con ARDS sottoposti a ventilazione meccanica protettiva, l'ACP è stato dimostrato essere indipendentemente associato alla mortalità.[18] Inizialmente, il cuore polmonare fu descritto come un'entità clinica, rivelando una stretta interazione cuore-polmone.[19] Più avanti, il cuore polmonare fu riportato come un fenomeno acuto, in particolare nell'embolia polmonare.[20] Dal 1980 siamo a conoscenza che si può verificare nell'ARDS.[21]

Diagnosi, incidenza, e conseguenze del ACP

In passato, l'ACP era principalmente indicato, usando un PAC, come una pressione venosa centrale più alta della pressione di occlusione in arteria polmonare,[22,23] dove tale gradiente di pressione inverso risultava anche associato ad una aumentata mortalità.[23] Con l'avvento
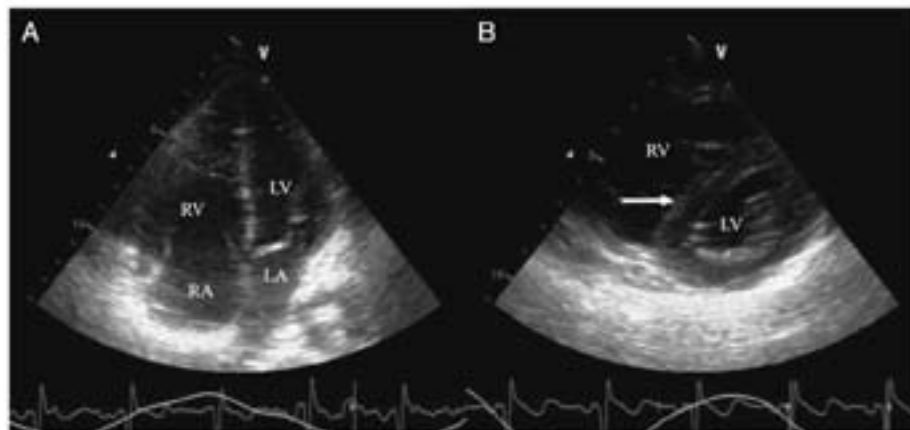
Figura 2 – *Cuore polmonare acuto mediante approccio transtoracico in un paziente ventilato per ARDS, A, Proiezione apicale in quattro camere che rivela la dilatazione del ventricolo destro, con un RV più grande del sinistro. B, proiezione in asse corto parasternale del LV che rivela il movimento paradosso del setto (freccia, forma a D). LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; RA = atrio destro; RV = ventricolo destro.*

TABELLA 1] Incidenza di ACP in studi che utilizzano l'ecocardiografia in pazienti con ARDS sottoposti a ventilazione meccanica protettiva

Studio	Numero di pazienti	Anno di pubblicazione	Incidenza di ACP %
Vieillard-Baron e coll.[27]	75	2001	25
Page e coll.[28]	110	2003	24,5
Vieillard-Baron e coll.[29]	42	2007	50
Fougères e coll.[30]	21	2010	14
Brown e coll.[31]	19	2011	32
Mekontso Dessap e coll.[32]	33	2011	33
Boissier e coll.[18]	226	2013	22
Lhéritier e coll.[25]	200	2013	23

ACP = cuore polmonare acuto.

dell'ecocardiografia in terapia intensiva, l'ecocardiografia appare ora come il "gold standard".[24] Nonostante l'approccio transesofageo sia considerato più efficace,[25] possono essere utilizzati entrambi gli approcci, transesofageo e transtoracico. In uno stimolante contesto clinico, l'ACP è definito come l'associazione della dilatazione del RV con un movimento paradosso del setto a fine sistole[26] (Figura 2). Pertanto, l'ACP combina il sovraccarico sistolico e diastolico del RV. Mentre negli anni '90 l'incidenza di ACP riportata era molto alta, circa il 60%, nei pazienti ventilati con alto volume corrente e con elevato grado di distensione polmonare,[21] numerosi studi in pazienti ventilati con ventilazione meccanica protettiva, cioè con stress polmonare limitato, hanno riportato un'incidenza dal 20% al 25%[18,25,27] (Tabella 1).[28-32] In questo moderno ambito della ventilazione protettiva, tre parametri sembrano essere specificatamente correlati alla presenza di ACP: la pressione di plateau[33] (un surrogato dello stress polmonare, specialmente nei pazienti con una normale compliance della parete toracica), la driving pressure[18] (che in realtà è lo stress polmonare indotto dal volume corrente), e la $Paco_2$.[25]

L'ACP può causare o accelerare lo scompenso circolatorio. In 81 pazienti con ARDS, noi abbiamo osservato che 13 avevano ACP moderato (area del RV a fine diastole/area del LV a fine diastole tra 0,6 e 1).[34] Il cardiac index era più basso in questo gruppo (3,1 L/min/m^2 vs 2,8 L/min/m^2). Abbiamo anche osservato che sei pazienti presentavano ACP "severo" (area del RV a fine diastole > area del LV a fine diastole) in cui il cardiac index era ridotto a 2 L/min/m^2.[34] Risultati analoghi sono stati ottenuti da Boissier e coll.[18] in 226 pazienti. L'ACP era associato ad una elevata frequenza cardiaca, ad una pressione arteriosa sistolica e media inferiore, e ad una maggiore incidenza di shock.[18] In un altro studio in 200 pazienti con ARDS, il 64% dei pazienti con ACP richiedevano infusione di noradrenalina, rispetto al 49% di pazienti senza ACP.[25]

Per lungo tempo, gli intensivisti hanno considerato che l'ACP fosse soltanto un marcatore di severità e non avesse un impatto diretto sulla prognosi. Questo è accaduto principalmente a causa del nostro studio di riferimento in cui non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità nei pazienti con o senza ACP.[27] Ma, come illustrato in questo studio, abbiamo applicato una modificazione sistematica dei parametri respiratori riducendo la pressione di plateau e la $Paco_2$ e utilizzando la pronazione più frequentemente nei pazienti con ACP.[27] Come discusso nella sezione "Approccio Protettivo al RV", questo può spiegare l'assenza di differenza nella mortalità. Anche Lhéritier e coll.[25] non hanno riportato differenze nella mortalità, ma i pazienti con ACP presentavano maggiore inalazione di ossido nitrico e in particolare più pronazioni rispetto agli altri. Invece, nello studio di Boissier e coll.,[18] l'ACP era indipendentemente associato alla mortalità, così come nel semplice studio di Osman e coll.[23] che prevedeva l'utilizzo di un PAC. Questo risulta in accordo con l'osservazione che l'ACP ha un impatto significativo sull'emodinamica, come descritto precedentemente. Nonostante non ancora definitivamente dimostrato, questi risultati suggeriscono che l'ACP può alterare la prognosi e quindi potrebbe portare alla modificazione dei parametri respiratori per limitare la disfunzione vascolare polmonare e proteggere il ventricolo destro.

Approccio protettivo al RV

Nonostante ancora non validato in uno studio randomizzato e controllato, è stato recentemente formalizzato un approccio protettivo per il RV come approccio
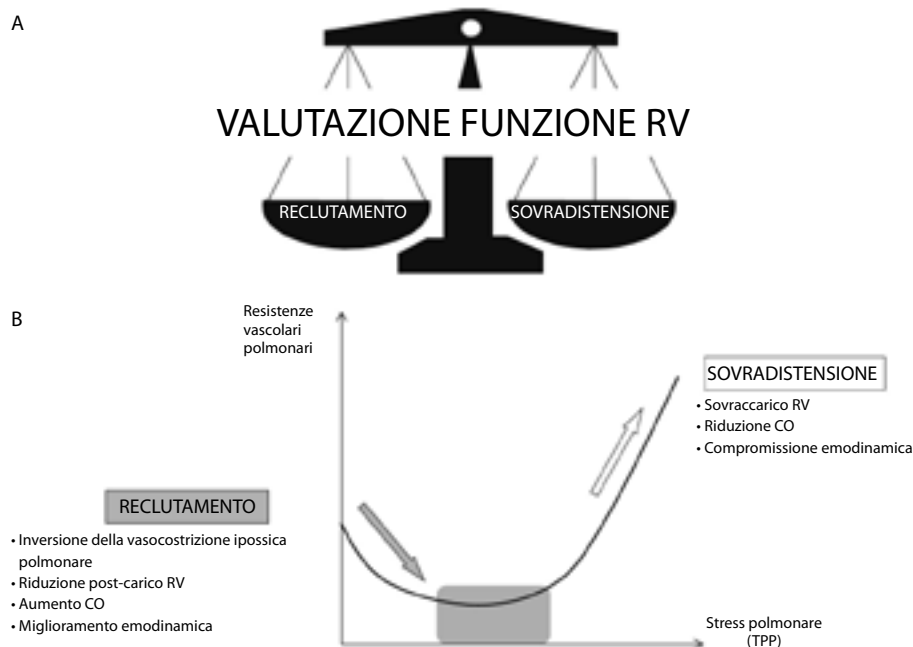
Figura 3 – *Importanza della funzione del RV nella valutazione dell'equilibrio tra la sovradistensione e il reclutamento del polmone e suo effetto sulla resistenza vascolare polmonare. A, rappresentazione grafica dell'importanza della funzione del RV nella valutazione dell'equilibrio tra la sovradistensione e il reclutamento indotto dalla strategia ventilatoria. B, Relazione a forma di U tra la resistenza vascolare polmonare e lo stress polmonare come descritto da Niden.[39] L'obiettivo della strategia ventilatoria consiste nel ventilare il paziente nella parte piatta della curva. L'area ombreggiata rappresenta l'area operativa del volume target di stress. CO = gittata cardiaca; TPP = pressione transpolmonare (pressione alveolare meno pressione pleurica). Vedere la legenda della Figura 2 per le altre abbreviazioni.*

graduale nella strategia ventilatoria, ponendo la circolazione polmonare e il ventricolo destro al centro del processo decisionale.[35] In breve, questo approccio è basato innanzitutto sulla stretta limitazione della pressione di plateau al di sotto di 27 cm H_2O[33] e della driving pressure al di sotto di 27 cm H_2O,[18] poi sulla restrizione della $Paco_2$ al di sotto di 60 mm Hg,[25] terzo sul settaggio della PEEP in accordo alla funzione del RV, e infine sull'uso della pronazione nei pazienti con ARDS più grave. La pressione di plateau è solo un surrogato dello stress polmonare e della pressione transpolmonare. Mentre entrambe sono strettamente correlate nei pazienti con una normale compliance della parete toracica e con la pressione pleurica che non è così positiva, non si verifica lo stesso in altri casi, specialmente per i pazienti obesi per esempio.[36] In quest'ultima situazione, la pressione di plateau può sovrastimare in maniera significativa la pressione transpolmonare e quindi lo stress polmonare.

Questo approccio ventilatorio potrebbe essere riassunto come: "ciò che è bene per il polmone è bene per il ventricolo destro" e vice versa. La funzione del RV potrebbe essere considerata la base per stabilire l'equilibrio tra il reclutamento del polmone e la sovradistensione del polmone (Figura 3A), poiché il gold standard rappresentato dalla CT scan non è routinariamente disponibile. È stato riportato che un polmone collassato induceva sovraccarico del RV in un modello sperimentale di atelettasie, mentre la funzione del RV migliorava notevolmente dopo la ri-areazione del polmone.[37] In un piccolo numero di pazienti con ARDS grave abbiamo dimostrato che la strategia basata sulla PEEP aumentata, quando non induce un reclutamento del polmone significativo (e quindi presumibilmente una considerevole sovradistensione), portava ad un enorme diminuzione della gittata sistolica del RV, mentre la funzione del RV era preservata, quando era presente un significativo reclutamento.[38] Questo può
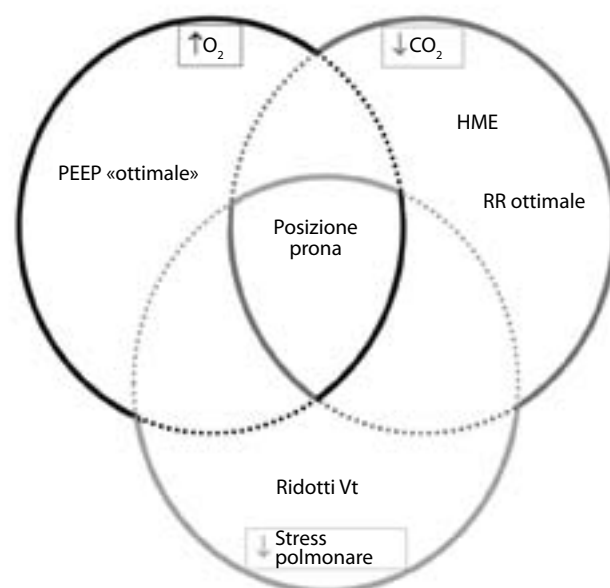
Figura 4 – *Principali meccanismi dell'effetto benefico della pronazione nello svuotamento del ventricolo destro. HME = scambiatore di calore e umidità; O_2 = ossigeno; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; RR = frequenza respiratoria; Vt = volume corrente.*

aiutarci a dimostrare negli uomini la relazione riportata 50 anni fa tra resistenza vascolare polmonare e stress polmonare o pressione transpolmonare[39] (Figura 3B). Così, la valutazione del RV può essere intesa come il modo per conoscere dove è collocata la strategia ventilatoria in questa relazione in un dato paziente, essendo l'obiettivo quello di essere sulla parta piatta (Figura 3).

Infine, la pratica della pronazione necessita di poche parole, poiché i dati supportano fortemente il suo utilizzo e spiegano molto bene la nostra dimostrazione. Attraverso alla sua capacità di aumentare la Pao_2 senza un incremento della PEEP, e di ridurre la $Paco_2$ e la pressione di plateau attraverso il reclutamento del polmone, è atteso che la pronazione preservi la circolazione polmonare e svuoti il ventricolo destro[40] (Figura 4). Questo corrisponde esattamente a quanto da noi dimostrato pochi anni fa attraverso l'uso dell'ecocardiografia in una popolazione di 42 pazienti con ARDS severa, metà dei quali presentavano ACP.[29] Dopo la prima sessione di pronazione, della durata di 18 ore, abbiamo osservato una completa normalizzazione della funzione del RV, con una riduzione della frequenza cardiaca ed un aumento della gittata cardiaca nei pazienti con precedente ACP.[29] Uno studio su 18 pazienti che combinava ecocardiografia e PAC ha confermato i nostri risultati.[41] Guérin e coll.[42] in un grande studio randomizzato e controllato, hanno dimostrato un fortissimo decremento della mortalità nel gruppo trattamento (pazienti sottoposti a pronazione) rispetto al gruppo controllo. Sorprendentemente, nel gruppo trattamento, la PEEP risultava < 9 cm H_2O e più bassa rispetto al gruppo controllo, la pressione di plateau era al di sotto di 25 cm H_2O, e la $Paco_2$ intorno a 50 mmHg.[42] Si potrebbe affermare che questo sia perfetto per l'approccio protettivo del RV e ciò potrebbe in parte realmente spiegare i risultati molto positivi.

Problemi irrisolti

Ad ogni modo, diverse questioni sono tutt'ora dibattute. Primo, come discusso precedentemente, se l'ACP abbia un impatto sull'esito resta controverso e necessita di essere verificato definitivamente. In particolare, non è completamente chiaro se lo scompenso del RV sia la causa della morte oppure solo un fattore che vi contribuisce. In ogni caso, qualunque sia il legame tra lo scompenso del RV e la morte, non esiste beneficio nel danneggiare il polmone, e quale miglior modo per evitarlo se non stabilire la funzione del RV? Un'altra questione correlata è se sia necessario distinguere tra la disfunzione del RV e lo scompenso del RV, e, se si, in che modo. Per esempio, il significato della dilatazione isolata del RV senza il movimento paradosso del setto è ancora poco chiaro. Questo rappresenta un segnale di pericolo che indica che qualcosa succederà? Infine, la questione più interessante è se la nostra proposta basata su studi clinici e sulla patofisiologia sia realmente efficace. In quest'ottica, è evidente che a noi mancano studi clinici randomizzati e controllati, specialmente a proposito del settaggio della PEEP, per il quale, invece, sono già stati pubblicati studi clinici randomizzati e controllati utilizzando differenti strategie.

Conclusioni

Il ventricolo destro appare ora come un fattore chiave nella modificazione della strategia ventilatoria nei pazienti con ARDS, specialmente grazie allo sviluppo dell'ecocardiografia in terapia intensiva nel corso degli ultimi anni, che permette agli intensivisti di valutare la funzione del RV facilmente al letto del paziente. Quaranta anni dopo Peter Suter,[1] l'approccio protettivo del RV che noi proponiamo rappresenta un cambiamento radicale nel pensiero di come ventilare i pazienti con ARDS. Questo approccio mantiene connessi il ventricolo destro e il polmone ed è reso chiaramente rappresentato dal motto "ciò che è bene per il polmone è bene per il ventricolo destro".

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Bibliografia

1. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975;292(6):284-289.
2. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-336.
3. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51-61.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
5. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med*. 1996;22(6):519-529.
6. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1977;296(9):476-480.
7. Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2003;21(4):720-727.
8. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol*. 1964;19:713-724.

9. Whittenberger JL, McGregor M, Berglund E, Borst HG. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol*. 1960;15:878-882.
10. Zapol WM, Kobayashi K, Snider MT, Greene R, Laver MB. Vascular obstruction causes pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *Chest*. 1977;71(suppl 2):306-307.
11. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1981;304(7):387-392.
12. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805.
13. Guervilly C, Forel JM, Hraiech S, et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40(5): 1539-1545.
14. Scharf SM, Ingram RH Jr. Effects of decreasing lung compliance with oleic acid on the cardiovascular response to PEEP. *Am J Physiol*. 1977;233(6):H635-H641.
15. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 1999;87(5): 1644-1650.
16. Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1123-1128.
17. Pinsky MR, Desmet JM, Vincent JL. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(3):681-687.
18. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10): 1725-1733.
19. Harvey RM, Ferrer MI. A clinical consideration of cor pulmonale. *Circulation*. 1960;21:236-255.
20. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA*. 1935;104:1473-1478.
21. Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairaz A, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1985;13(11):952-956.
22. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4): 1076-1081.
23. Osman D, Monnet X, Castelain V, et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):69-76.
24. Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairaz A, Bourdarias JP. Right ventricular volumes by thermodilution in the adult respiratory distress syndrome. A comparative study using two-dimensional echocardiography as a reference method. *Chest*. 1985;88(1): 34-39.
25. Lhéritier G, Legras A, Caille A, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1734-1742.
26. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111(1):209-217.
27. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1551-1555.
28. Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Aegerter P, Prin S, Jardin F. Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med*. 2003;31(3):765-769.
29. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest*. 2007;132(5):1440-1446.
30. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med*. 2010;38(3):802-807.
31. Brown SM, Pittman J, Miller Iii RR, et al. Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. *Eur Respir J*. 2011;37(1): 112-118.
32. Mekontso Dessap A, Proost O, Boissier F, Louis B, Roche Campo F, Brochard L. Transesophageal echocardiography in prone position during severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):430-434.
33. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med*. 2007;33(3): 444-447.
34. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1310-1319.
35. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1836-1838.
36. Nunn JF. Resistance to ventilation. In: *Applied Respiratory Physiology with Special Reference to Anaesthesia*. London, England: Butterworths and Co Ltd; 1969; 66-70.
37. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, Kavanagh BP. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1633-1640.
38. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1850-1858.
39. Niden AH. The acute effects of atelectasis on the pulmonary circulation *J Clin Invest*. 1964;43:810-824.
40. Vieillard-Baron A, Rabiller A, Chergui K, et al. Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2005;31(2):220-226.
41. Jozwiak M, Teboul JL, Anguel N, et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12): 1428-1433.
42. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.

Ipossiemia intermittente e OSA
Risvolti sulle comorbilità

Naresh A. Dewan, MD, FCCP; F. Javier Nieto, MD, MPH, PhD; Virend K. Somers, MD, PhD, FCCP

L'OSA è un frequente disturbo cronico che si associa con morbilità e mortalità significative in particolare patologie cardiovascolari, metaboliche e neurocognitive ed aumento delle morti tumore-correlate. L'OSA si caratterizza per ripetuti episodi di ipossiemia intermittente, variazioni della pressione intratoracica e risvegli. L'ipossiemia intermittente (IH) viene attualmente riconosciuta come il fattore probabilmente principale che contribuisce alla patogenesi delle comorbilità OSA-correlate. L'IH ad alta frequenza OSA-correlata è caratterizzata da cicli di ipossiemia con riossigenazione che si differenzia distintamente dall'ipossia prolungata a bassa frequenza e contribuisce al danno ischemia-riperfusione. I dati provenienti da studi sia su animali che su esseri umani rinforzano i collegamenti meccanicistici tra IH ed il suo impatto dannoso a livello tissutale. L'IH provoca stress ossidativo aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno e l'angiogenesi, determina l'attivazione simpatica con aumento della PA, ed infiammazione sistemica e vascolare con alterazioni dell'endotelio che contribuiscono alla diversificata morbilità e mortalità multiorgano che comprende patologie cardiovascolari, alterazioni metaboliche, declino cognitivo e progressione tumorale. Anche i dati degli studi osservazionali condotti su ampi gruppi di popolazioni confermano il ruolo dell'ipossia nella patogenesi delle comorbilità dell'OSA. È stato dimostrato che il trattamento con CPAP utilizzato per curare i sintomi dell'OSA e le sue comorbilità fornisca un beneficio variabile in alcuni ma non in tutti i gruppi di pazienti. Il trattamento precoce con CPAP ha senso intuitivamente per ottenere il massimo recupero funzionale e ridurre al minimo il danno residuo. Sono necessari ulteriori studi per stabilire gli effetti dell'interazione dell'IH con l'obesità, le diverse conseguenze dell'ipossiemia a breve ed a lungo termine, e l'effetto del trattamento con CPAP.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:19-27

ABBREVIAZIONI: AF = fibrillazione atriale; AHI = indice apnea-ipopnea; HIF = fattore inducibile dall'ipossia; IH = ipossiemia intermittente; NADPH = nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotto; NO = ossido nitrico; ROS = specie reattive dell'ossigeno; Spo_2 = saturazione pulsossimetrica d'ossigeno nel sangue; VEGF = fattore di crescita dell'endotelio vascolare

Manoscritto ricevuto il 28 febbraio 2014; revisione accettata il 6 settembre 2014.

AFFILIAZIONI: Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine (Dr Dewan), Department of Medicine, Creighton University and Pulmonary Section, Omaha VA Medical Center, US Department of Veterans Aff airs, Omaha, NE; Population Health Sciences, School of Medicine and Public Health (Dr Nieto), University of Wisconsin-Madison, Board of Regents of the University of Wisconsin System, Madison, WI; and Sleep and Cardiovascular Clinical Research Unit, College of Medicine (Dr Somers), Mayo Clinic, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, MN.

Parti di questo articolo sono state presentate alla sessione Sleep Network Highlight al CHEST 2013, 26-31 ottobre 2013, Chicago, IL.

SUPPORTO FINANZIARIO: Il lavoro del Dr Nieto è stato in parte supportato dal National Institutes of Health (NIH) [Grant R01HL062252-11] e da University of Wisconsin Helfaer Endowed Chair of Public Health. Il contributo del Dr Somers a questo lavoro è stato supportato dalla NIH [Grant HL-65176].

CORRISPONDENZA: Naresh A. Dewan, MD, FCCP, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Medicine, Creighton University and Pulmonary Section, Omaha VA Medical Center, Omaha, NE 68178; e-mail: ndewan@creighton.edu

DOI: 10.1378/chest.14-0500. CHEST 2015; 147(1):266-274

L'OSA è un frequente disturbo cronico che, considerata una prevalenza stimata di apnea del sonno moderata-grave del 6-13% della popolazione adulta, interessa > 20 milioni di Americani.[1] È anche associata con morbilità e mortalità significative in particolare alterazioni cardiovascolari, metaboliche e neurocognitive.[2] I dati emergenti suggeriscono anche un aumento dell'incidenza di morti tumore-correlate nei pazienti con OSA.[3] Tale diversa ed estesa comorbilità legata all'OSA fa nascere una semplice domanda. Esiste un fattore comune legato all'insorgenza di queste comorbilità?

L'OSA è caratterizzata da episodi ripetuti di apnee ed ipopnee associati con cicli ricorrenti di ipossiemia intermittente (IH) (desaturazione-riossigenazione ciclica), reiterata diminuzione della pressione intratoracica (per l'inspirazione contro una via aerea occlusa), e risvegli con frammentazione del sonno. Sebbene i risvegli e le variazioni della pressione delle vie aeree contribuiscano all'attivazione simpatica e alle comorbilità, è stato suggerito che l'IH possa essere il principale fattore responsabile della morbilità e mortalità e ciò è l'oggetto di questa review.

Patogenesi dell'IH ed il suo impatto a livello tissutale

L'ipossiemia è stata classificata in due ampi gruppi.[4] I pazienti con OSA manifestano tipicamente ipossiemia ad alta frequenza breve intermittente (pattern ciclici di desaturazione d'ossigeno che durano 15-60 s seguiti da riossigenazione) che si verificano per 8-9 h durante il sonno e durano da settimane a mesi o più a lungo. Al contrario, l'ipossiemia prolungata o a bassa frequenza variabile tra l'80% e l'85% che dura da alcuni minuti ad ore può essere osservata durante scalate e discese rapide da alte quote e nelle patologie polmonari croniche durante il sonno. La principale differenza tra l'ipossiemia breve intermittente ad alta frequenza, come si osserva nell'OSA, e l'ipossiemia sostenuta prolungata a bassa frequenza sta nei cicli di riossigenazione. Queste variazioni cicliche di ipossiemia con riossigenazione sono, quindi, simili al danno da ischemia-riperfusione e contribuiscono all'aumento della produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e allo stress ossidativo.

L'ipossiemia cronica continua come si osserva ad alte quote e nelle malattie polmonari croniche può anche indurre risposte sia adattative che disadattative tramite la modulazione differenziale del fattore inducibile dall'ipossia (HIF) 1 e 2.[5] L'IH, rispetto all'ipossiemia prolungata, produce anche conseguenze diverse in alcuni tessuti[6] ed il suo effetto dipende dalla gravità dell'ipossia cronica intermittente[7] ed è oggetto di ulteriore discussione.

Sia i modelli animali che umani di IH cronica sembrano dimostrare il ruolo significativo dell'IH nella patogenesi della comorbilità dell'OSA.[2,8] Sono probabilmente coinvolti parecchi meccanismi[9-16] riassunti in Figura 1. Viene sempre più riconosciuto che l'IH determina l'aumento dello stress ossidativo e l'infiammazione vascolare con alterazioni dell'endotelio, aumento dell'attività simpatica ed aumento della PA contribuendo quindi alla comorbilità multiorgano. È stato anche riconosciuto che le nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotto (NADPH) ossidasi svolgano un ruolo critico nella genesi dei ROS ed i farmaci che bloccano la loro attività possano rappresentare potenziali bersagli terapeutici per ridurre lo stress ossidativo.[17]

Alterazioni e patologie cardiovascolari

Nonostante sia probabile che i fattori di stress correlati alle apnee come le oscillazioni della pressione negativa intratoracica, la frammentazione del sonno, e l'attivazione simpatica legata ai risvegli durante il sonno contribuiscano alla fisiopatologia cardiovascolare legata all'OSA, le evidenze disponibili coinvolgono con forza l'ipossiemia ripetuta come il principale mediatore della patologia e delle alterazioni vascolari e cardiache.[18-22]

IH e meccanismi delle patologie cardiovascolari

L'ipossiemia provoca la stimolazione del chemoriflesso, con la conseguente attivazione simpatica e vasocostrizione.[18] Le risposte simpatiche all'ipossiemia vengono attenuate dallo stiramento delle vie afferenti toraciche. Quindi, l'apnea, e l'assenza dell'insufflazione toracica, potenziano gli effetti vasocostrittori simpatici dell'ipossiemia.[18,19] Il ruolo chiave del chemoriflesso nel modulare la fisiopatologia cardiovascolare guidata dall'ipossiemia è provata dalle seguenti considerazioni. Primo, le risposte del chemoriflesso all'ipossiemia sono aumentate nei pazienti con OSA.[20] Secondo, l'ipertensione è strettamente legata all'OSA, ed i pazienti con ipertensione borderline manifestano risposte del chemoriflesso all'ipossiemia marcatamente potenziate.[21] Terzo, anche durante la veglia diurna normossica, i pazienti con OSA hanno livelli molto alti di attivazione simpatica,[22] confrontabili con quelli che si osservano nei pazienti con scompenso cardiaco. La somministrazione di ossigeno al 100% riduce il drive simpatico, la PA, e la frequenza cardiaca, il che indica che l'attivazione
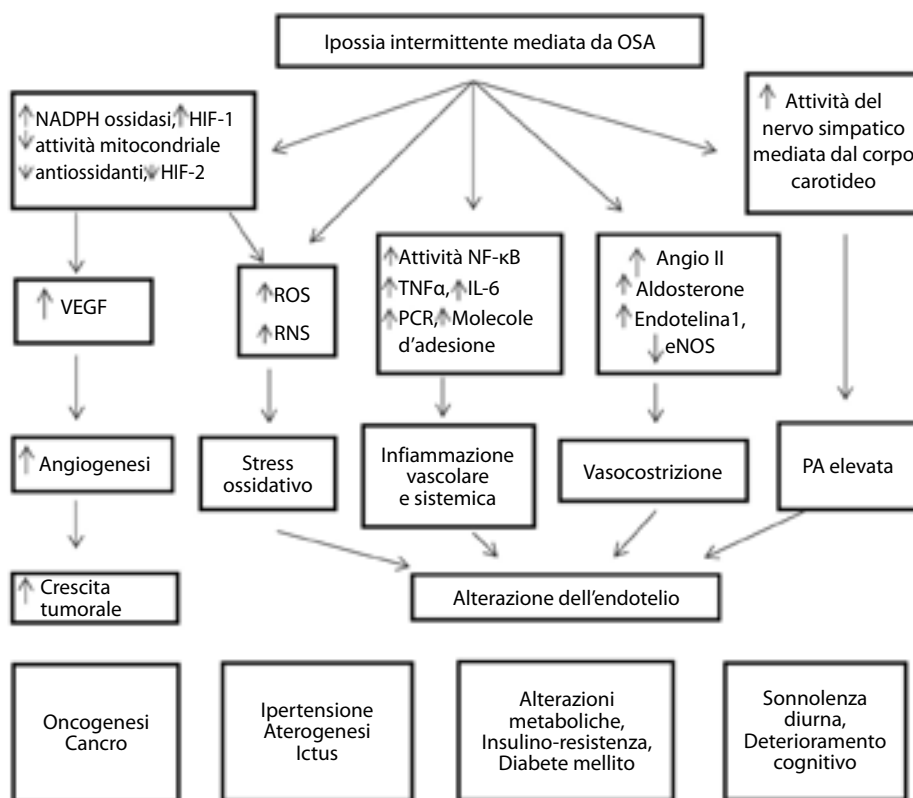
Figura 1 – *Meccanismi dell'ipossia intermittente (IH) e delle comorbilità nell'OSA. L'IH legata all'OSA facilita l'aumento dell'attività della NADPH ossidasi attraverso la stimolazione dell'HIF-1 con alterazione della funzione mitocondriale e la riduzione dei livelli di antiossidanti tramite l'HIF-2 attraverso l'incremento dei ROS e RNS che contribuisce allo stress ossidativo. L'aumento dell'attività dell'HIF-1 può anche contribuire alla crescita tumorale attraverso l'aumento dell'espressione del VEGF e l'angiogenesi. L'IH facilita anche l'aumento dell'attività del nervo simpatico mediata dal corpo carotideo con aumento della PA, infiammazione vascolare e sistemica attraverso l'aumentata attività di NF-κB, più livelli elevati di citochine come TNF-α, IL-6 e PCR, aumento dell'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale. L'IH causa anche l'attivazione dei recettori dell'angiotensina II di tipo 1 con aumento dei livelli di aldosterone, endotelina 1 e ridotta attività dell'eNOS che facilita la vasocostrizione e l'aumento della PA. L'OSA quindi comporta aumento dello stress ossidativo, infiammazione vascolare e sistemica, vasocostrizione e PA elevata che facilitano la comorbilità multiorgano. Angio II = recettore dell'angiotensina II; PCR = proteina C-reattiva; eNOS = ossido nitrico sintetasi endoteliale; HIF = fattore inducibile dall'ipossia; NADPH = nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotta; NF-KB = fattore nucleare-κB; RNS = specie reattive dell'azoto; ROS = specie reattive dell'ossigeno; TNF = fattore di necrosi tumorale; VEGF = fattore di crescita dell'endotelio vascolare. (In parte adattata con il permesso di Kohler e Stradling.[12])*

tonica del chemoriflesso sia responsabile dell'aumentato drive simpatico diurno.[23] Quarto, l'ipossiemia notturna indotta dalle apnee stimola ancor di più l'incremento dell'attività simpatica, con conseguenti ondate di PA fino ai livelli di 240/130 mmHg,[22] ed i pattern di attivazione simpatica durante apnea e successiva iperventilazione seguono da vicino quanto evidente durante la somministrazione di ossigeno a basso flusso associato ad apnea volontaria.[18,19] Infine, la risposta principale all'ipossiemia è la bradicardia,[24,25] come si osserva nel riflesso di immersione.[25,26] Spesso nei pazienti con OSA si osservano gradi variabili di bradicardia e bradiaritmie, e in alcuni pazienti si possono manifestare come Mobitz II, blocco cardiaco completo, ed arresto sinusale. Il trattamento in questi casi dovrebbe di solito consistere nel trattamento delle apnee, piuttosto che nel posizionamento di un pacemaker.

L'ipossiemia e la riperfusione hanno anche effetti importanti sulla funzione vascolare. Questi dipendono da parecchi meccanismi, come l'infiammazione sistemica, il rilascio di endotelina e la ridotta produzione di ossido nitrico (NO). I pazienti con OSA hanno livelli aumentati di proteina C-reattiva[27] ed evidenze di attivazione dei leucociti.[28] L'ipossiemia è un importante innesco per la produzione di endotelina da parte delle cellule endoteliali.[29,30] L'endotelina è un vasocostrittore molto potente, e l'OSA acuta non trattata comporta aumenti sia di endotelina che della PA[31] ed entrambi si riducono dopo il trattamento con CPAP. Al contrario, i pazienti con OSA hanno ridotti livelli di NO circolante, che aumentano dopo la terapia con CPAP.[32] Questi effetti dovuti all'ipossiemia su infiammazione sistemica, endotelina, e NO contribuiscono probabilmente alla disfunzione endoteliale che si osserva nei pazienti con OSA.[33]

IH e patologie cardiovascolari

Gli studi su animali di Brooks e coll.[34] hanno dimostrato che mentre la frammentazione del sonno aumentava in acuto la PA notturna, la PA diurna era relativamente immodificata. Al contrario, l'aumento notturno della PA durante le apnee ostruttive, che persiste elevata durante il giorno, suggerisce che l'ipossiemia notturna, e non i risvegli, sia il fattore chiave dell'aumento della PA durante il giorno, con chiare implicazioni sull'ipertensione legata all'OSA.

L'ipossiemia può anche essere un importante innesco di fibrillazione atriale (AF) indotta da OSA. In studi su cani, Ghias e coll.[35] hanno dimostrato che l'ipossiemia indotta dalle apnee, in assenza di risvegli o sforzo inspiratorio, riduceva significativamente i periodi refrattari atriali, riducendo quindi la soglia per la genesi di AF. In uno studio di coorte su 3542 adulti, tutti senza alcuna storia di AF, Gami e coll.[36] hanno riportato che in quelli più giovani di 65 anni, l'OSA era associata con un aumentato rischio di episodi di AF. L'entità della diminuzione della saturazione d'ossigeno, ma non l'indice apnea-ipopnea (AHI), era un predittore indipendente del rischio di sviluppare AF di nuova insorgenza. Nei pazienti sottoposti a cardioversione per AF, i dati osservazionali suggeriscono anche il ruolo dell'ipossiemia notturna come predittore di recidiva di AF. I pazienti con OSA che non vengono trattati dopo la cardioversione hanno una probabilità marcatamente aumentata di recidiva di AF rispetto a quelli la cui OSA viene trattata.[37] Nel gruppo OSA non trattato, la maggiore probabilità di recidiva si osservava in chi aveva una più marcata desaturazione notturna d'ossigeno.[37]

L'ipossiemia può rappresentare anche la causa dell'ischemia cardiaca notturna[38] e forse di infarto miocardico.[39] L'aumento del livello di desaturazione d'ossigeno notturna si associa con un'accresciuta probabilità di sottoslivellamento del tratto ST, un marcatore ECG di ischemia cardiaca.[40]

Il ruolo dell'ipossiemia nell'aritmogenesi, compresa la bradicardia, così come l'ipossiemia che potenzia l'ischemia cardiaca, può essere importante per comprendere i meccanismi all'origine della morte cardiaca improvvisa legata all'OSA. I pazienti con OSA che manifestano morte improvvisa hanno una maggiore probabilità di morire di notte rispetto a quelli senza OSA, che hanno una maggiore probabilità di morire al mattino.[41] Tuttavia, sebbene l'OSA modifichi l'orario della morte improvvisa, aumenta anche il rischio globale di morte improvvisa. In un follow-up di >10.000 soggetti, chi aveva l'OSA aveva un maggior rischio di morte improvvisa.[42] In un'analisi multivariata, il grado di desaturazione d'ossigeno, ma non l'AHI, è emerso come predittore indipendente di aumento del rischio di morte improvvisa.

L'analisi dei dati dello Sleep Heart Health Study ha aggiunto ulteriore sostanza al ruolo critico dell'ipossiemia nel rischio cardiovascolare legato all'OSA. Punjabi e coll.[43] hanno valutato l'associazione tra ipopnee e patologie cardiovascolari, trovando che solo le ipopnee con una desaturazione del 4% o più erano associate in maniera indipendente con le patologie cardiovascolari, e non era evidente alcuna associazione per le ipopnee accompagnate da desaturazioni lievi o risvegli.

È stata anche descritta ipertensione polmonare lieve-moderata fino nel 20% dei pazienti con OSA in assenza di altri disturbi cardiopolmonari noti.[44] Pressioni elevate dell'arteria polmonare sembrano correlare con la gravità delle apnee del sonno e dell'ipossiemia diurna a riposo, e possono spesso migliorare dopo trattamento con CPAP.[45] Tuttavia, rimane poco chiaro se l'OSA causi ipertensione polmonare.

Riassumendo, sebbene i dati osservazionali suggeriscano con forza che l'OSA è un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, e probabilmente l'ipossiemia sia un fattore chiave che determina il rischio cardiovascolare legato all'OSA, queste affermazioni sono in attesa di evidenze definitive che arriveranno dopo il completamento dei trial randomizzati controllati, che hanno valutato gli effetti del trattamento dell'OSA sugli esiti cardiovascolari.

IH ed alterazioni metaboliche: meccanismi

Gli esperimenti sui topi esposti ad IH per 14 giorni hanno dimostrato una marcata variazione dell'insulino resistenza, l'alterazione della funzione delle cellule β e l'aumento dello stress ossidativo che migliorava solo in parte dopo la cessazione dell'esposizione ipossica.[46] L'ipossia intermittente rispetto all'aria ambiente ha anche causato dislipidemia nei topi con innalzamento dei livelli di colesterolo sierico totale e trigliceridi che correlava con il grado di ipossiemia ed era più marcata nei topi magri piuttosto che obesi.[7] I dati suggeriscono anche effetti metabolici diversi dell'IH ad alta frequenza rispetto a chi aveva ipossia prolungata a bassa frequenza e che gli adattamenti metabolici che si verificano dopo l'esposizione acuta all'ipossia sono maggiori nell'ipossia cronica prolungata rispetto all'IH cronica ad alta frequenza.[47]

L'effetto dell'ipossia acuta ed intermittente è stato studiato anche nei volontari sani. La tolleranza al glucosio

era significativamente ridotta nel gruppo ipossico acuto (75% di saturazione d'ossigeno per 30 minuti) rispetto al gruppo di controllo.[48] Anche il metabolismo del glucosio era alterato, come dimostrato dalla ridotta sensibilità all'insulina, efficacia del glucosio, e secrezione insulinica in volontari esposti ad ipossia acuta intermittente sostenuta per 5 h.[49] In entrambi gli studi, l'ipossia era associata con un aumento della frequenza cardiaca e dei sintomi dell'ansia, suggerendo l'attivazione del sistema simpatico.

OSA, intolleranza al glucosio e rischio di diabete

Studi trasversali in soggetti con OSA hanno dimostrato un'associazione tra gravità delle apnee del sonno ed intolleranza al glucosio e rischio di sviluppare diabete.[50] Lo Sleep Heart Health Study che ha seguito 2665 soggetti per 5 anni ha dimostrato un'associazione indipen dente tra la gravità delle apnee del sonno stabilita con l'AHI e dell'ipossiemia notturna con un aumentato rischio di sviluppare intolleranza al glucosio e potenzialmente diabete mellito di tipo 2.[51] Questo effetto era indipendente dal BMI e dalla circonferenza della vita. Tuttavia non tutti gli studi hanno dimostrato un'associazione indipendente tra gravità delle apnee del sonno e diabete dopo aver corretto per la circonferenza addominale,[52] suggerendo che forse l'obesità è un'importante variabile confondente. Una spiegazione verosimile potrebbe essere questa: dato che l'obesità è un fattore di rischio comune tra OSA e disfunzione cardiovascolare, l'IH associata all'OSA probabilmente aggrava il rischio cardiometabolico attribuito all'obesità ed alla sindrome metabolica. Il trattamento dell'OSA può ridurre il rischio cardiometabolico associato con l'obesità.[53]

La cessione di glucosio e la sensibilità all'insulina sono anch'esse ridotte nei soggetti non diabetici con apnee del sonno rispetto ai soggetti normali e correlano con la gravità delle apnee del sonno e del grado medio di desaturazione d'ossigeno notturna.[54] L'ipossia intermittente notturna si associava anche con un aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in un ampio gruppo giapponese basato su una comunità di soggetti di mezz'età.[55] Più di recente, è stata notata una correlazione tra gravità dell'ipossiemia (saturazione media pulsossimetrica d'ossigeno nel sangue [Spo_2] e percentuale di tempo di sonno con Spo_2 < 90%) e livelli di HbA1C in soggetti non diabetici con OSA; il trattamento con CPAP per 3-5 mesi ha ridotto l'HbA1C solo nei pazienti con grave apnea del sonno.[56]

Gli studi sull'effetto della CPAP sul controllo glicemico nei pazienti con OSA hanno prodotto risultati variabili. Sebbene i piccoli studi iniziali non controllati abbiano dimostrato un beneficio dell'utilizzo della CPAP per 3 mesi,[57] i risultati dei trial randomizzati controllati con CPAP sham hanno ottenuto risultati contradditori. Il primo studio è stato condotto su 42 pazienti con diabete noto con OSA di nuova diagnosi.[58] L'utilizzo della CPAP terapeutica (n = 20) per 3 mesi non ha dimostrato alcun beneficio sull'insulino resistenza ed il controllo glicemico rispetto al confronto con CPAP sham (n = 22). Il secondo studio ha randomizzato 61 uomini cinesi con apnea del sonno da moderata a grave a CPAP terapeutica (n = 31) e CPAP sham (n = 30).[59] L'utilizzo di CPAP terapeutica per 12 settimane ha dimostrato una migliorata sensibilità all'insulina rispetto alla CPAP sham e questo beneficio è stato osservato nel gruppo di 20 pazienti con un BMI > 25 kg/m^2. Il terzo studio era fatto su 50 pazienti con obesità moderata con OSA da moderata a grave (AHI > 15) ed alterata tolleranza al glucosio.[60] I soggetti venivano randomizzati a 8 settimane di CPAP o CPAP sham ed invertiti dopo 4 settimane di periodo di washout. L'utilizzo della CPAP nel complesso non ha normalizzato la tolleranza al glucosio insulinica rispetto alla CPAP sham; tuttavia, la sensibilità all'insulina è migliorata significativamente nel sottogruppo di 25 pazienti con apnea del sonno grave (AHI > 30) e correlava con le ore di aderenza alla CPAP.

Riassumendo, questi dati suggeriscono che l'apnea del sonno aumenta il rischio di sviluppare insulino resistenza e diabete, indipendentemente da altri fattori di rischio, e che l'ipossiemia svolge probabilmente un ruolo nel determinare l'intolleranza al glucosio. L'utilizzo di CPAP terapeutica, sebbene non efficace per tutti i pazienti, può essere di beneficio nei pazienti con obesità moderata con grave apnea del sonno ed ipossiemia. Si può anche speculare che un tempo di sonno insufficiente possa essere un fattore che contribuisce all'intolleranza al glucosio, e che sia probabilmente utile il maggiore utilizzo della CPAP notturna e la migliore aderenza alla CPAP per 3-6 mesi.

IH e deterioramento cognitivo: meccanismi

I ratti adulti esposti ad IH (12 h/die fino a 14 giorni) mostravano deterioramento della cognizione che persisteva fino a 14 giorni di recupero. Dopo 1-2 giorni di IH è stato anche notato un incremento di sette-otto volte dell'apoptosi nell'ippocampo CA-1 e nella regione corticale.[61] Esperimenti condotti su un modello di ratti hanno dimostrato effetti differenti dell'ipossia intermittente e dell'OSA sul cervello.[62] I livelli di ossigeno del tessuto cerebrale erano più alti nei ratti sottoposti ad

apnee ostruttive rispetto a chi era esposto ad ipossia intermittente, e ciò potrebbe essere attribuito all'ipercapnia. L'IH a lungo termine può potenziare la produzione di angiotensina II, e determinare l'upregulation dell'attività della NADPH ossidasi, che provoca il danno tissutale ossidativo nei neuroni catecolaminergici dell'ippocampo. Questa perdita selettiva di neuroni catecolaminergici attivi durante la veglia può contribuire all'alterazione dello stato di veglia.[63]

Studi di neuroimaging del cervello in pazienti con OSA hanno dimostrato alterazioni strutturali, morfologiche e funzionali nel cervello suggerendo un meccanismo verosimile di deterioramento cognitivo.[64] Queste alterazioni sono state osservate in alcuni ma non in tutti gli studi, a causa delle metodologie differenti.[65] Anche le alterazioni morfologiche che si manifestano con la riduzione del volume della sostanza grigia sono state correlate con le alterazioni neurocognitive ed il grado di ipossiemia che possono migliorare con il trattamento con CPAP.[66] Sono necessari ulteriori studi per valutare le alterazioni morfologiche e funzionali del cervello nei pazienti con OSA e deterioramento neurocognitivo.

IH, OSA, e deterioramento cognitivo

Il deterioramento cognitivo nell'OSA consiste in sonnolenza diurna e altri deficit cognitivi e comportamentali che vanno molto oltre la sonnolenza diurna. Nei pazienti con OSA grave è stato anche notato un lieve deterioramento cognitivo simile all'invecchiamento. Il deterioramento cognitivo e la demenza sono stati osservati più comunemente nelle donne anziane che avevano OSA rispetto a quelle che non l'avevano e correlavano con la gravità dell'apnea del sonno e l'ipossia.[67] Un lieve deterioramento cognitivo è stato notato nell'Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES),[68] e correlava anche meglio con la gravità dell'ipossiemia. Un esordio precoce di deterioramento cognitivo è stato notato nei soggetti anziani con OSA rispetto a quelli senza OSA.[69] Questi dati suggeriscono che sebbene l'invecchiamento sia legato ad un lieve deterioramento cognitivo e la demenza, la presenza della comorbilità OSA con ipossia concomitante può accelerare questo declino.

Il miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con OSA in trattamento con CPAP è variabile.
La sonnolenza diurna generalmente risponde bene al trattamento con CPAP ma può persistere sonnolenza residua[70] e non tutti i pazienti tornano alla normalità. In uno studio su 174 pazienti con OSA moderata-grave (AHI > 30), l'utilizzo di CPAP per 3 mesi ha riportato la sonnolenza diurna alla normalità in solo il 50% dei pazienti con un minimo impatto sui tempi di reazione e gli errori esecutivi.[71] In un ampio trial randomizzato sham-controllato su 1098 partecipanti allo studio affetti da OSA (APPLES), l'utilizzo di CPAP per 6 mesi ha migliorato sia la sonnolenza soggettiva che oggettiva in particolare nei soggetti con OSA grave (AHI > 30), ma ha dimostrato solo un lieve transitorio miglioramento nella funzione esecutiva e del lobo frontale, suggerendo quindi interazioni complesse tra OSA e malfunzionamento neurocognitivo.[72]
In un altro piccolo studio su 17 pazienti con OSA grave (AHI; 55,8) e 15 soggetti di controllo di pari età, gli studi di RM cerebrale hanno dimostrato riduzioni focali del volume della sostanza grigia nella regione dell'ippocampo e frontoparietale che correlavano con i deficit funzionali neurocognitivi.[66] La funzione cognitiva era migliore dopo 3 mesi di trattamento con CPAP nella maggior parte dei domini con un miglioramento parallelo del volume della sostanza grigia nelle strutture dell'ippocampo e frontali. Sia le alterazioni strutturali che i deficit cognitivo-funzionali correlavano con il grado di ipossiemia ed il suo miglioramento con la CPAP, sottolineando quindi la necessità di una diagnosi precoce ed un trattamento efficace delle apnee del sonno gravi.

Riassumendo, la presenza di un danno neuronale selettivo come dimostrato in studi animali in associazione con alterazioni RM e deficit neurocognitivi che non si correggevano completamente con la terapia con CPAP solleverebbe il problema di un danno irreversibile da OSA. Sono necessari ulteriori studi per definire il fenotipo completo del malfunzionamento e del danno cerebrale nell'OSA.[73]
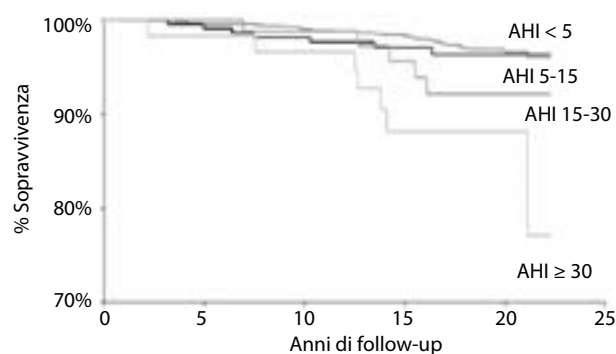
Figura 2 – *Sopravvivenza priva di cancro mortalità in base alla gravità dei disturbi respiratori del sonno, Wisconsin Sleep Cohort, 1989-2011; stime di Kaplan-Meier. AHI = indice apnea-ipopnea (Riprodotta col permesso di Nieto e coll.[3]).*

OSA, oncogenesi, e rischio di cancro

Studi in vitro hanno dimostrato le proprietà pro-oncogeniche dell'ipossia.[74] Queste sono mediate principalmente dal potenziato effetto post-traslazionale dell'HIF, che a sua volta comporta l'aumento dell'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), la formazione di nuovi capillari, la crescita tumorale, e le metastasi.[15,16,74] Studi di laboratorio hanno anche dimostrato che l'ipossia intermittente a bassa frequenza ha effetti simili nel favorire l'angiogenesi e la crescita tumorale.[14,75,76]

Basandosi su queste evidenze, è stato disegnato un modello di topo con melanoma per testare nello specifico se l'ipossia intermittente che mima la periodicità e l'intensità delle apnee del sonno nei pazienti umani è associata con la crescita tumorale.[77] I risultati di questo studio hanno dimostrato che la crescita del tumore melanoma nei topi esposti ad ipossia intermittente era circa due volte maggiore (sia in dimensioni che peso) rispetto ai topi di controllo e ciò può essere attribuito ad alterazioni dell'immunità dell'ospite.[78] In accordo con le evidenze degli studi in vitro, questo effetto sembra essere mediato dall'aumentata produzione di VEGF e dalla vascolarizzazione del tumore. In uno studio di follow-up che ha utilizzato lo stesso modello di topo con melanoma, l'effetto dell'ipossia intermittente sia sull'aumento del VEGF che sulla crescita tumorale era più forte nei topi magri piuttosto che negli obesi.[79] Inoltre, l'ipossia intermittente ha anche incrementato le metastasi polmonari sia in un modello di metastasi spontanee (iniezione sottocutanea di cellule di melanoma) che in un modello di metastasi indotte (iniezione e.v. di cellule di melanoma) nei topi.[80]

Inspirandosi a questi studi di laboratorio e modelli animali, sono stati di recente interrogati i database degli studi epidemiologici longitudinali esistenti per valutare se le apnee del sonno erano associate con il rischio di cancro nelle popolazioni umane. Uno studio di follow-up di 22 anni tra i partecipanti al Wisconsin Sleep Cohort Study ha dimostrato che la presenza e la gravità delle apnee del sonno (come indicato dall'AHI) è associata con un aumentato rischio di mortalità totale da cancro con modalità dose-risposta (Figura 2).[3] Quando veniva utilizzato l'indice di ipossiemia (percentuale di tempo di sonno con $Spo_2 < 90\%$) per caratterizzare la gravità delle apnee del sonno, l'associazione era anche più forte, con una probabilità per i partecipanti con apnee del sonno gravi di morire di cancro circa 8 volte maggiore rispetto a quelli senza apnee del sonno, anche dopo aver controllato per obesità, fumo ed altri potenziali fattori confondenti. Due ulteriori studi, uno su una coorte australiana seguita per circa 20 anni ed un altro su una ampia coorte clinica in Spagna, hanno anche trovato un rischio statisticamente elevato di mortalità per cancro associato con un alto indice di ipossiemia.[81,82]

Questi studi, tuttavia, hanno considerato la mortalità complessiva e quindi non è chiaro se l'aumento del rischio può essere attribuito all'aumentata incidenza o alla ridotta sopravvivenza dopo l'iniziazione del cancro. Due studi hanno analizzato se l'apnea del sonno è associata con l'incidenza di cancro nella stessa coorte clinica spagnola[83] ed in uno studio basato sulla popolazione condotto in Danimarca.[84] I risultati di questi studi non sono stati interamente conclusivi e rinforzano la percezione che sono necessari ulteriori studi epidemiologici.[85,86]

Se l'ipotesi che l'apnea del sonno influenzi il rischio di cancro e la prognosi del cancro venisse confermata, ciò potrebbe avere profonde implicazioni sulla prevenzione del cancro e/o la gestione clinica del cancro. Quindi, sono necessarie ulteriori ricerche che chiariscano se le apnee del sonno influenzino o meno l'incidenza o la sopravvivenza (o entrambe), se questo effetto è presente solo in certi tipi di cancro, ed infine, se l'adeguata gestione delle apnee del sonno (ad es. trattamento con CPAP) possa migliorare la prognosi del cancro.

Conclusioni

Riassumendo, i dati provenienti sia da studi su animali che su umani suggeriscono un ruolo dominante dell'IH associata all'OSA come principale contribuente alla comorbilità multiorgano e alla mortalità. Sono necessari altri studi per affrontare gli effetti dell'interazione di IH ed obesità, le diverse conseguenze dell'ipossia a breve e a lungo termine, e l'effetto del trattamento con CPAP.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: il Dr Somers è stato consulente di ResMed; Respicardia, Inc; Sorin Group; e PricewaterhouseCoopers LLP, e ricercatore principale o co-ricercatore con finanziamenti della Respironics Charitable Foundation. È anche coinvolto nello sviluppo di proprietà intellettuali sul sonno e le malattie cardiovascolari con la Mayo Clinic Health Solutions (Mayo Foundation for Medical Education and Research) e partner industriali. I Dr.i Dewan e Nieto hanno riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Questo lavoro è unicamente responsabilità degli autori e non rappresenta necessariamente il punto di vista ufficiale del National Institutes of Health.

Altri contributi: L'autore principale ringrazia Riva Milloshi, MA, per il suo aiuto di segreteria per il manoscritto.

Bibliografia

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014.
2. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
3. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(2):190-194.
4. Prabhakar NR. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;90(5): 1986-1994.
5. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3): 967-1003.
6. Carreras A, Kayali F, Zhang J, Hirotsu C, Wang Y, Gozal D. Metabolic effects of intermittent hypoxia in mice: steady versus high-frequency applied hypoxia daily during the rest period. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303(7):R700-R709.
7. Li J, Savransky V, Nanaykkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(2):557-563.
8. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-128.
9. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):369-375.
10. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33(6): 1467-1484.
11. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):824-830.
12. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12):677-685.
13. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010;56(3):369-377.
14. Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*. 2008;15(4):678-685.
15. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer*. 2010;127(7):1535-1546.
16. Karoor V, Le M, Merrick D, Fagan KA, Dempsey EC, Miller YE. Alveolar hypoxia promotes murine lung tumor growth through a VEGFR-2/EGFR-dependent mechanism. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(8):1061-1071.
17. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):453-471.
18. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;67(5): 2095-2100.
19. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;67(5):2101-2106.
20. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9): 1183-1189.
21. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):608-612.
22. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4): 1897-1904.
23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97(10):943-945.
24. De Burgh Daly M, Scott MJ. An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol*. 1962;162:555-573.
25. Daly MD, Angell-James JE, Elsner R. Role of carotid-body chemoreceptors and their reflex interactions in bradycardia and cardiac arrest. *Lancet*. 1979;1(8119):764-767.
26. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res*. 1992;2(3):171-176.
27. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-2464.
28. Lavie L, Dyugovskaya L, Polyakov A. Biology of peripheral blood cells in obstructive sleep apnea—the tip of the iceberg. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):244-254.
29. Yamashita K, Discher DJ, Hu J, Bishopric NH, Webster KA. Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia. Contributions of hypoxia-inducible factor-1, activator protein-1, GATA-2, and p300/CBP. *J Biol Chem*. 2001;276(16):12645-12653.
30. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2): 511-515.
31. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17(1):61-66.
32. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6): 2166-2171.
33. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-2610.
34. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99(1):106-109.
35. Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22): 2075-2083.
36. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-571.
37. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20): 2589-2594.
38. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Näslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345(8957):1085-1087.
39. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):343-346.
40. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000;117(6):1597-1602.
41. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12): 1206-1214.
42. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-616.
43. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(10):1150-1155.

44. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1300-1306.
45. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):363-370.
46. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep*. 2013;36(10):1483-1490.
47. Lee EJ, Alonso LC, Stefanovski D, et al. Time-dependent changes in glucose and insulin regulation during intermittent hypoxia and continuous hypoxia. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(2):467-478.
48. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(11): 1231-1237.
49. Louis M, Punjabi N. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(5):1538-1544.
50. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008;133(2):496-506.
51. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-530.
52. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1590-1595.
53. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576.
54. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3): 235-240.
55. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al; CIRCS Investigators. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia*. 2010;53(3):481-488.
56. Shpirer I, Rapoport MJ, Stav D, Elizur A. Normal and elevated HbA1C levels correlate with severity of hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea and decrease following CPAP treatment. *Sleep Breath*. 2012;16(2):461-466.
57. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):156-162.
58. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-974.
59. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(1):138-145.
60. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617-625B.
61. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci*. 2001;21(7):2442-2450.
62. Almendros I, Farré R, Planas AM, et al. Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. *Sleep*. 2011;34(8): 1127-1133.
63. Zhu Y, Fenik P, Zhan G, et al. Selective loss of catecholaminergic wake active neurons in a murine sleep apnea model. *J Neurosci*. 2007;27(37):10060-10071.
64. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(6):1601-1610.
65. Morrell MJ, Glasser M. The brain in sleep-disordered breathing: a vote for the chicken? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10): 1292-1294.
66. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1419-1426.
67. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613-619.
68. Quan SF, Chan CS, Dement WC, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2011;34(3):303-314B.
69. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):413-419.
70. Pépin J-L, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J*. 2009;33(5): 1062-1067.
71. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-119.
72. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012;35(12):1593-1602.
73. Veasey SC. Piecing together phenotypes of brain injury and dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Neurol*. 2012;3:139.
74. Harris AL. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(1):38-47.
75. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 2011;365(6):537-547.
76. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J*. 2008; 275(12):2991-3002.
77. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(1):215-217.
78. Almendros I, Wang Y, Becker L, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):593-601.
79. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13(10):1254-1260.
80. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;186(3):303-307.
81. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-362.
82. Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Durán-Cantolla J, et al; Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15(7):742-748.
83. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, et al; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):99-105.
84. Christensen AS, Clark A, Salo P, et al. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: a prospective cohort study. *Sleep*. 2013;36(10):1429-1435.
85. Peppard PE, Nieto FJ. Here come the sleep apnea-cancer studies. *Sleep*. 2013;36(10):1409-1411.
86. Redline S, Quan SF. Sleep apnea: a common mechanism for the deadly triad—cardiovascular disease, diabetes, and cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):123-124.

Terapia personalizzata per il tumore polmonare

Andre L. Moreira, MD, PhD; Juliana Eng, MD

La medicina personalizzata è definita dal National Cancer Institute come un tipo di medicina che usa l'informazione di geni e proteine delle persone, l'ambiente per prevenire, la diagnosi e il trattamento della patologia. Dunque, la terapia personalizzata nel tumore polmonare prende in considerazione caratteristiche del tumore per prescrivere il miglior programma terapeutico. Nell'ultima decade, c'è stato un maggior cambiamento dal trattamento empirico del tumore del polmone, dove un solo trattamento andava bene per tutto, alla terapia basata sui biomarkers. La scoperta di mutazioni sensibili nel gene del recettore del fattore di crescita epidermoidale come base alla risposta clinica agli inibitori delle tirosin chinasi porta ad una ricerca sistematica di altri target molecolari nel tumore polmonare. Attualmente, ci sono diverse alterazioni molecolari che possono essere mirate da farmaci sperimentali. Queste nuove scoperte non sarebbero possibili senza una parallela evoluzione tecnologica nella diagnostica della patologia molecolare. Il sequenziamento di nuova generazione è una tecnologia che permette la valutazione di alterazioni molecolari multiple nello stesso campione utilizzando una piccola quantità di tessuto. la valutazione selettiva dei geni tumorali target, anziché la valutazione dell'intero genoma, è l'approccio che è più adatto per entrare nella pratica clinica. Questa tecnologia permette il rilevamento della maggior parte delle alterazioni molecolari con un singolo test, dunque risparmiando tessuto per le successive scoperte. L'utilizzo della NGS è prevista per aumentare ed ottenere importanza negli approcci clinici e sperimentali, dal momento che può essere utilizzato sia come strumento diagnostico che per le future scoperte. La tecnica può aiutarci a chiarire l'interazione di diversi geni e la loro alterazione nel meccanismo di risposta al farmaco e la resistenza.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:28-36

ABBREVIAZIONI: ALK = chinasi linfoma anaplastico; EGFR = recettore del fattore di crescita epidermoidale; FGFR = recettore del fattore di crescita fibroblastica; FISH = ibridazione fluorescente in situ; MET = transizione mesenchimale epiteliale; NGS = sequenziamento di nuova generazione; SQCC = carcinoma a cellule squamoso; TKI = inbitore delle tirosin chinasi

La terapia personalizzata è definita dal National Cancer Institute come un tipo di medicina che utilizza informazioni riguardanti geni, proteine e condizioni ambientali delle persone per prevenire, diagnosticare e trattare la patologia. Dunque la terapia personalizzata nel tumore del polmone prende in considerazione caratteristiche specifiche del tumore per prescrivere il miglior piano terapeutico. Nell'ultima decade, questo è stato un grande cambiamento dalla terapia empirica nel

Manoscritto ricevuto il 24 marzo 2014; revisione accettata l'11 luglio 2014.
AFFILIAZIONI: Department of Pathology (Dr Moreira) and the Department of Medicine (Dr Eng), Thoracic Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

CORRISPONDENZA: Andre L. Moreira, MD, PhD, Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065; e-mail: moreiraa@mskcc.org

DOI: 10.1378/chest.14-0713. CHEST 2014; 146(6):1649-1657

tumore del polmone, dove un solo farmaco andava bene per tutti, fino alla terapia basata sui biomarkers.[1,2]

La terapia personalizzata nel tumore polmonare inizia con la diagnosi istologica. I maggiori progressi nel tumore del polmone erano mirati alla terapia utilizzata nell'adenocarcinoma. Il bevacizumab ed il pemetrexed sono stati dimostrati essere un efficace trattamento nell'adenocarcinoma, ma non nel carcinoma a cellule squamose (SQCC) per la severa tossicità associata al farmaco e per la carenza di attività del farmaco nel secondo. Ancora più importante, le mutazioni target sono più comunemente identificati nell'adenocarcinoma. Attualmente, ci sono due tipi di terapie molecolari target dal US Food and Drug Administration per il trattamento dell'adenocarcinoma polmonare. Queste sono l'erlotinib/gefitinib e più recentemente l'afatinib, per i tumori che hanno le mutazioni del dominio tirosin chinasi dell'*EGFR*, ed il crizotinib per i tumori con riarrangiamento dell'*ALK*. Entrambi i farmaci sono genericamente chiamati inibitori delle tirosin chinasi (TKI). Queste hanno avuto un enorme interesse nel meccanismo che regola l'attivazione e la disattivazione della tirosin chinasi nella biologia dei tumori per l'importanza del percorso nel regolare il fattore di divisione e crescita cellulare. Il recettore delle tirosin chinasi forma una complessa rete di segnali e può amplificare il segnale da un ligando attraverso percorsi intercomunicanti. Nel caso dell'*EGFR*, il segnale può essere mediato attraverso pathway *RAS/RAF/MEK* ed il *PIK3CA/AKT/mTOR*,[5] offrendo così vari obiettivi per la terapia medica. Tutti i farmaci stabiliti e sperimentati per la terapia target nel tumore del polmone sono diretti a questi pathway "switch on", chiamata anche tossicità oncogena.

Mutazioni *EGFR*

L'idea di una terapia target nel tumore del polmone è stata portata dalla scoperta dell'attivazione di mutazioni nel dominio tirosin chinasi dell'*EGFR* come base per osservare la risposta nei pazienti trattati con TKI.[6-8] le mutazioni dell'EGFR sono state osservate approssimativamente nel 20% dei pazienti con adenocarcinoma polmonare. La mutazione è prevalente nei non fumatori e nella popolazione dell'Asia, dove è risultata essera alta del 60%.[9] La maggior parte delle mutazioni dell'*EGFR* è presenti negli esoni dal 18 al 21 del dominio kinasi. Nessuna mutazione identificabile è stata associata ad una risposta ai TKI, invece ci sono delle mutazioni associate a resistenza o insensibilità ai trattamenti.[10]
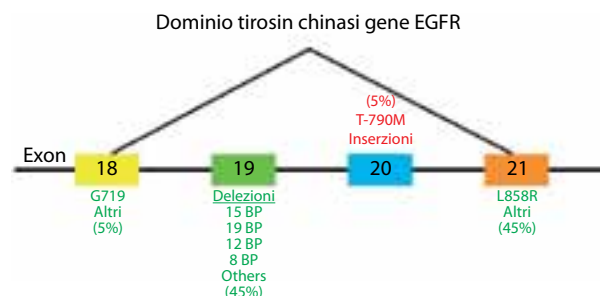
Figura 1 – *Schema semplificato delle principali mutazioni nel dominio tirosin chinasi dell'EGFR. Le mutazioni sensibili sono segnate in verde. Le mutazioni associate alla resistenza agli inibitori delle tirosin chinasi (TKI) sono in rosso. Le più comuni mutazioni sono la delezione 15-BP nell'exone 19 ed il punto di mutazione (L858R) nell'exone 21. Queste due mutazioni rappresentano quasi il 90% di tutte le mutazioni sensibili ai TKI. Le inserzioni nell'exone 20 sono associate alla resistenza e sono stimate essere la terza più comune mutazione nel gene. BP = coppia di basi; EGFR = fattore di crescita epidermoidale.*

Due delle più comuni mutazioni *EGFR* nell'adenocarcinoma polmonare sono delezioni in frame nell'esone 19(E746-A750 delezione 15 coppia di basi) e mutazione puntiforma che sostituisce la leucina con l'arginina al codone 858 nell'esone 21 (L858R). Queste due mutazioni sono responsabili per il 90% delle mutazioni *EGFR* nell'adenocarcinoma polmonare.[10] Altre meno frequenti mutazioni includono le delezioni in frame nell'esone 19 e mutazioni puntiformi negli esoni 18 e 21 (Figura 1).[10] Le mutazioni caratterizzate dall'inserimento nel dominio 20 erano associate ad una carenza di sensibilità ai TKI.[11,12] Gli inserimenti nell'esone 20 possono essere la terza più comune mutazione del gene dopo le delezioni in-frame dell'esone 19 e L858R.[11] L'analisi computazionale suggerisce che le inserzioni nell'exone 20 cusano cambiamenti strutturali nella proteina del recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR), quindi prevenendo il legame del TKI.[11] Il T790M è un mutazione puntiforme (treonina-790 a metionina) nell'esone 20 che è associato con un'acquisita resistenza al TKI.[12-14] Questa mutazione si vede spesso nei tumori bioptizzati nuovamente dopo il fallimento dei TKI.[14] Dunque, questa mutazione può essere vista nei tumori non trattati, in cui è associata con una risposta a breve termine ai TKI.[12,13]

Recentemente, un gruppo di ricercatori multidisciplinari che includeva patologi, clinici ed patologi molecolari hanno pubblicato le linee guida per un test molecolare nel tumore del polmone[15] ed hanno evidenziato che la priorità doveva essere data alle alterazioni molecolari che avevano approvato una terapia target, soprattutto EGFR e la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).Attualmente la diagnosi

delle mutazioni dell'EGFR ed i riarrangiamenti del gene ALK richiedono differenti tecniche per identificare inserimenti, delezioni, mutazioni puntiformi e, nel caso del gene ALK, il test di ibridazione in situ fluorescente (FISH test). Dunque, questo è di grande bisogno per una tecnica comprensiva che può raggiungere tutte queste alterazioni in un singolo test.

Riarrangiamenti alk e fusione ROS-1

Nel 2007, una nuova mutazione pilota,la fusione del gene *EML4-ALK*, era stata identificata approssimativamente nel 5%[16] di pazienti con un adenocarcinoma polmonare.[16] Questa mutazione è il risultato di un inversione del braccio corto del cromosoma 2 che coinvolge 2p21 e 2p23, portando ala fusione della porzione N-terminale della proteina codificata dall'*EDML4* con la porzione di segnale intracellulare del recettore tirosin chinasi codificata dal gene *ALK*. L'ALK è un recettore tirosin chinasi e la sua attivazione porta a conseguenze sulla proliferazione cellulare, sopravvivenza, migrazione ed alterazione nei riarrangiamenti del citoscheletro. I pazienti con fusione *EML4-ALK* hanno alcune caratteristiche cliniche e patologiche distinte, come la giovane età e l'inizio della malattia, nessun fumatore o lievi fumatori, stadio avanzato alla presentazione, scarsa differenziazione con l'istologia solida e cribriforme e caratteristiche cellule ad anello con sigillo.[17-20]

Una piccola sottocategoria di adenocarcinomi aveva un riarrangiamento del gene del recettore tirosin chinasi Ros-1 che portava a formare l'attivazione del pathway. Il riarrangiamento si vede più comunemente con *CD74* e *SLC 34A2*, ma esistono altri partner di fusione. L'incidenza di questi riarrangiamenti è stimata approssimativamente nell'1 degli adenocarcinomi e tende a verificarsi in gruppi con età simile come i tumori con riarrangiamenti ALK.[21] Il crizotinib è stato dimostrato essere attivo nei tumori che portano la fusione del gene ROS-1.[21]

Altre alterazioni molecolari

L'identificazione delle mutazioni di *EGFR* ed *ALK* hanno portato ad uno studio sistematico del genoma del tumore per cercare di identificare altre possibili mutazioni target. Molte differenti mutazioni, soprattutto all'interno del complesso di segnalazione tirosin chinasi, sono state identificate portando così ad un rapido progresso nel collaudo e nello sviluppo della terapia. Gli esempi di queste mutazioni identificabili e l'incidenza stimata sono illustrate nella Figura 2. Le terapia target sperimentali ed i continui trials clinici per queste mutazioni si possono osservare nella Tabella 1. Le mutazioni *KRAS* possono essere riscontrate approssimativamente nel 30% di tutti gli adenocarcinomi polmonari e sono stati a lungo riconosciuti essere associati a diversi tumori.[22] In generale, i tumori *KRAS* mutante sono scarsamente differenziati e fortemente associati ad una storia di fumo.[23] Non c'è nessuna terapia specifica per i tumori *KRAS* mutante, sebbene questo è un settore di intenso studio. Si spera che nuovi sviluppi porteranno le mutazioni *KRAS* nel settore delle mutazioni target (Tabella 1).[24]

C'è stata un'accresciuta conoscenza della mutazione nel pathway *PIK3CA/AKT/mTOR*. Nel tumore del polmone, questi includono mutazioni in *PIK3CA, AKT* e *PTEN*. Queste mutazioni possono essere riscontrate negli adenocarcinomi oltre che negli SQCC; la mutazione in *PIK3CA* è oncogena e la più comune in questo gruppo. Questa mutazione può coesistere con altre mutazioni nell'adenocarcinoma polmonare.[25] I dati preclinici suggeriscono che le alterazioni nel percorso *PIK3CA/AKT/mTOR* aumentano la sensibilità all'inibitore mTOR everolimus[26,27]; comunque, i precoci trials clinici hanno suggerito solo una parziale risposta agli agenti che mirano al pathway.[28] Le mutazioni *BRAF* ed *HER2*, fra le altre, presentano una percentuale di bassa incidenza.[29,30] Recentemente sono state riportate due nuove alterazioni che evolvono in riarrangiamenti di *NTRK1* e *NRG1*. La fusione dei geni *NTRK1* sembra essere presente nel 3% degli adenocarcinomi con nessun altra mutazione, mentre i riarrangiamenti *NRG1* sembrano essere osservati in maniera predominante nell'adenocarcinoma mucinoso invasivo. Entrambe le mutazioni hanno un potenziale per essere mirati dalla terapia specifica.[31,32]

Nei SQCC, era stato identificato un qualche driver oncogeno.[33] Il maggior numero di alterazioni coinvolge il pathway *PIK3/AKT/mTOR* e l'oncogene virale del sarcoma del topo (RAS). L'entità con la quale questi cambiamenti generano uno stato di tossicità oncogene e sono mirati dalla specifica terapia resta ampiamente sconosciuta. Gli studi preclinici[34] ed i dati dei trial preliminari[35,36] hanno mostrato risposte agli inibitori del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) in alcuni SQCCs con FGFR1 amplificato ed SQCCs che portano una mutazione S768R in *DDR2*. Un piccolo numero di SQCCs con mutazioni o amplificazioni in altri potenziali oncogeni (EGFR vIII, transizione da epitelio a mesenchima [MET], recettore A del fattore
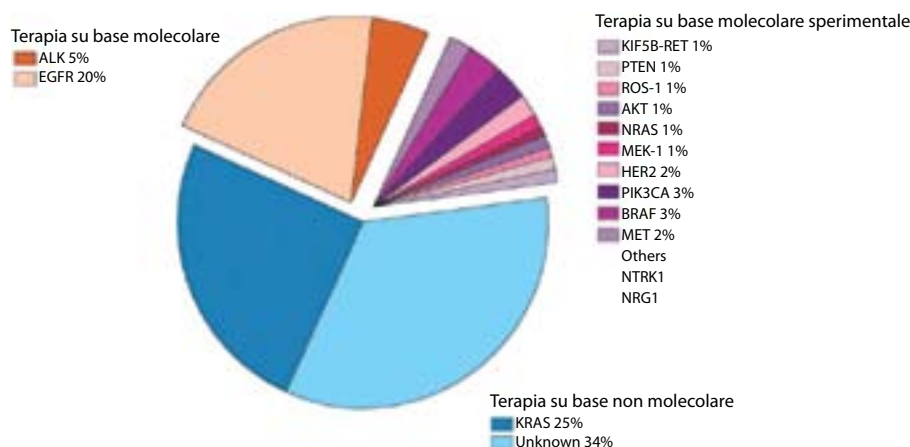
Figura 2 – *L'illustrazione indica la frequenza stimata delle mutazioni target negli adenocarcinomi polmonari. Le mutazioni associate con la terapia stabilita si osservano approssimativamente nel 25% di tutti gli adenocarcinomi, mentre il maggior numero di tumori non ha mutazioni target per la terapia su base molecolare. Questi includono pazienti con mutazione KRAS e tumori in cui non sono identificate mutazioni target. Altre mutazioni target si osservano in minor frequenza e sono iscritte nei trials clinici. ALK chinasi linfoma anaplastico. Vedere la legenda della Figura 1 per l'espansione di altre abbreviazioni.*

di crescita piastrinico, recettore 1 del fattore di crescita insulino-simile) sono sottoposti a ricerca con inibitori mirati.

Sequenziamento di nuova generazione: applicazioni o limitazioni ai campioni clinici

Un protocollo standardizzato per la valutazione di alterazioni molecolari ed altri biomarker è necessario per il trattamento del tumore del polmone. In vista del numero in crescita delle alterazioni molecolari target, il miglior approccio per la diagnosi molecolare è ancora un dilemma che prende in considerazione l'importante problema dell'utilizzo del tessuto, poiché la grande maggioranza dei pazienti con tumore del polmone che può beneficiare della terapia specifica ha solo poco tessuto bioptizzato.[37] Attualmente, i test molecolari sono indirizzati a un singolo gene o ad un'alterazione sconosciuta che può mettere a rischio l'utilizzo del tessuto per le future scoperte nel materiale archivistico. Sono in uso tecnologie della reazione a catena della polimerasi che possono valutare molti sconosciuti posti per le mutazioni sono in uso e possono valutare efficientemente le mutazioni puntiformi in diversi geni utilizzando campioni di tessuti imbevuti di formalina fissati con paraffina. Queste tecnologie, comunque, non possono identificare inserzioni e delezioni, importante per la caratterizzazione delle mutazioni dell'EGFR, che è necessario che sia valutato in test paralleli. I riarrangiamenti ALK/ROS-1 sono diagnosticate dal uno specifico FISH test.

Il sequenziamento di nuova generazione (NGS) è un test multiplo che può rilevare le alterazioni del genoma nel DNA, RNA, struttura della cromatina e pattern di metilazione del DNA. Ci sono diverse piattaforme per NGS, ciascuna con caratteristiche e limitazioni, queste devono essere utilizzate per complementarsi nella fase di scoperta delle nuove alterazioni molecolari. Le piattaforme per le alterazioni del DNA genomico sono più comuni nella pratica clinica ed includono il genoma intero/esoma e le analisi mirate agli esomi. Questi test saranno molto costosi, sebbene i costi sono prossimi a diventare sostanzialmente bassi. Questi generano un enorma numero di dati e sono perciò altamente dipendenti da analisi statistiche sofisticate, che richiedono molto tempo, e qualificate. La conferma delle scoperte con test più specifici è necessaria per evitare risultati falsi positivi e falsi negativi. Il sequenziamento dell'intero genoma/exome, l'intero trascrittoma (sequenza RNA) le analisi dell'intero metiloma (pattern di metilazione di un gene) non sono ancora adatte per i campioni clinici ma sono un ottimo strumento per nuove scoperte.[1] In aggiunta alle limitazioni indicate sopra,questi approcci non sono ancora convalidati per l'uso di materiale archivistico imbevuto con paraffina ma richiedono tessuto ghiacciato, perciò limitando ulteriormente il loro uso nel settore clinico.

La sequenza target di geni tumore-associati è un approccio che è più probabile che abbia successo e sia davvero applicato oggi ai campioni clinici con piattaforme personalizzate che possono valutare da pochi a più di 300 geni selezionati. In poche parole, questa tecnica usa le biblioteche dell'ibridazione in fase liquida adatte a valutare esomi di geni tumore-associati che hanno maggiormente alterazioni target seguite da sequenziamenti ed allineamenti con sequenze note di DNA. L'NGS di geni di tumori target è idoneo per identificare tutte le mutazioni, delezioni, inserzioni e riarrangiammenti utilizzando una piccola quantità di DNA. Questo approccio è stato convalidado per lì utilizzo di materiale archivistico imbevuto da paraffina.

TABELLA 1] Potenziale oncogeno nei NSCLC sottopostia ricerca clinica

Alterazione del genoma	Numero di identificazione ClinicalTrial.gov	Titolo dello studio
RET	NCT01877083	Studio della sicurezza e dell'attività del levantinib in soggetti con adenocarcinoma polmonare KIF5B positivo
	NCT01829217	Sunitinib in non fumatori con adenocarcinoma polmonare
	NCT00054093	Studio di fase 2 randomizzato, doppio cieco, multicentrico per valutare la sicurezza, tollerabilità e dell'efficacia del ZD6474 in combinazione con il docetaxel (taxotere) nei soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico o localmente avanzato (NSCLC) dopo il fallimento della precedente chemioterapia con platino
	NCT01639508	Uno studio di fase 2 di Cabozantinib in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato con fusione positiva RET
	NCT01823068	Uno studio di fase 2 di Vandetanib in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule che portano i riarrangiamenti RET
	NCT01831726	Studio di fase 2 modulare per unire la terapia mirata ai pazienti con vie tumorali attivate: Modulo 2 - Dovitinib per i pazienti con attivazioni delle vie tumorali inibito dal dovitinib includendo tumori con mutazioni o traslocazioni di FGFR, PDGFR, VEGF, cKIT, FLT3, CSFR1, Trk and RET
HER2	NCT00818441	Studio di fase 2, open-label, del Dacomitinib in pazienti selezioni con adenocarcinoma polmonare avanzato
	NCT01827267	Studio di fase 2 di Neratinib e Neratinib più Temsirolimus in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule che portano mutazioni sconosciute che attivano HER2
	NCT01542437	Trattamento con BIBW 2992, inibitori irreversibili di EGFR ed HER-2 nel tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato che progrediscono verso la chemioterapia. Analisi delle mutazioni in EGFR, KRAS e numero di copie di HER-2
	NCT01148849	Fase 1, studio di aumento della dose di MGAH22 in pazienti con tumore al seno HER2 positivo refrattario e pazienti con altri carcinomi HER2 positivi per i quali nessuna terapia standard è disponibile
	NCT01465802	Archer 1042: Uno studio di fase 2 di Dacomitinib in tumore non a piccole cellule avanzato (post-chemioterapia o pazienti selezionati in prima linea) per valutare l'intervento profilattico sugli eventi avversi dermatologici e gastrointestinali ed i presunti risultati dei pazienti
	NCT01526473	Studio di fase 1 per valutare l'attività antitumorale e la sicurezza di DUKE-002-VRP(HUHER2-ECD + TM), un vettore alfa virale che codifica il dominio extracellulare HER2 e la regione trans membrana in pazienti con tumori che includono il tumori della mammella localmente avanzato o metastatico fattore di crescita epidermoidale recettore 2 positivo (HER2)
PIK3CA	NCT01723800	Studio di fase 1 di BKM120 in combinazione con carboplatino e permetrexed in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato (NSCLC)
	NCT01570296	Studio di fase Ib di gefitinib (inibitore tirosin chinasi EGFR, iressa) in combinazione con BMK120, un inibitore pan-class 1 P13K orale in pazienti con tumore non a piccole cellule avanzato, con arricchimento per i pazienti che hanno tumori con alterazioni molecolari nascoste di PI3K e nota overexpress EGFR
	NCT01723800	Studio di fase 1 di BKM120 in combinazione con carboplatino e permetrexed in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato (NSCLC)
	NCT01297491	Studio in aperto di stadio due di BMK120 somministrato oralmente in pazienti con tumore non a piccole cellule metastatico con pathway PI3K attivato
	NCT01390818	In aperto, trial di fase Ib sull'aumento della dose della terapia di combinazione orale con MSC1936369B (inibitori MEK) e SAR245409 (inibitori pi3K/ mTOR) in soggetti con tumori solidi localmente avavnzati o metastatici

(Continua)

TABELLA 1] *(continua)*

Alterazione del genoma	Numero di identificazione ClinicalTrial.gov	Titolo dello studio
	NCT01911325	Studio di fase Ib/II di docetaxel con o senza buparlisib come terapia di seconda linea per pazienti come terapia di seconda linea in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule squamoso metastatico o avanzato
	NCT00975182	Fase Ib, in aperto, aumento della dose studio della sicurezza e della farmacologia del GDC-0941 in combinazione con Erlotinib in pazienti con tumore solido avanzato
	NCT01487265	Fase 2 trial di erlotinib e BKM120 in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule avanzato precedentemente sensibile ad Erlotinib
	NCT01363232	Fase Ib, in aperto, multicentrico, aumento della dose ed espansione dello studio nel somministrare oralmente una combinazione di BKM120 più MEK162 nei pazienti adulti con selezionati tumori solidi avanzati
	NCT01294306	Fase 2 trial di inibitore akt MK-2206 più erlotinib (OSI-774) in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule avanzato che era progredito dopo una precedente risposta (includendo la patologia stazionaria) con la terapia con Erlotinib
KRAS	NCT01859026	Fase I/IB trial di MEK162 in combinazione con erlotinib nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che nascondono la mutazione KRAS o EGFR
	NCT01229150	Studio di fase 2 randomizzato di AZD6244 inibitore-MEK con erlotinib nel tumore non apiccole cellule avanzato KRAS mutante e KRAS wild type
	NCT00890825	Studio di fase 2, doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato per valutare l'efficacia di AZD6244 (idrogeno-solfato) in combinazione con Docetaxel, comparato solo con docetaxel, in seconda linea in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico avanzato localmente con mutazione KRAS positiva (stadio IIIB-IV)
	NCT01833143	Trial di fase 2 di Bortezomib nel tumore polmonare non a piccole cellule KRAS mutante in non fumatori o in quelli con KRAS G12D
	NCT01951690	Studio di fase di VS-6063, inibitore della chinasi di adesione focale (FAK), in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule KRAS mutante
	NCT01859026	Trial di fase I/Ib di MEK162 in combinazione con Erlotinib nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che nasconde la mutazione KRAS o EGFR
	NCT01933932	Studio di fase 3, doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza del Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (idrogeno-solfato) in comibinazione con Docetaxel in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico o localmente avanzato (stadio IIIB-IV) mutazione KRAS positiva che ricevono una seconda linea di trattamento
	NCT02022982	Studio di fase 1/II di palbociclib inibitore CD4/6 (PD-0332991) in combinazione con l'inibitore MEK PD-0325901 per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule KRAS mutante ed altri tumori solidi
	NCT02079740	Studio di fase Ib/II in aperto, in due parti, per valutare la sicurezza, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'attività clinica del Trametinib MEK-inibitore e del Navitoclax famigllia BCL2 inibitore (ABT 263) in combinazione in soggetti con tumori solidi avanzati con mutazione KRAS
	NCT02039336	Studio di fase 1/II con la combinazione di Dacomitinib e PD-0325901 nei tumori avanzati del pancreas, nel polmonare non a piccole cellule e del colon-retto mutazione KRAS positiva
BRAF	NCT01336634	Studio di fase 2 del Dabrafenib BRAF-inibitore come singolo agente ed in combinazione con il Trametinib MEK inibitore in soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico (stadio IV) con mutazione BRAF V600E positiva

(Continua)

TABELLA 1] *(continua)*

Alterazione del genoma	Numero di identificazione ClinicalTrial.gov	Titolo dello studio
	NCT02109653	Studio di fase 2, a braccio singolo, in aperto, multicentrico di LGX818 orale in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) BRAF V600E mutante che era progredito durante o dopo almeno una precedente chemioterapia
	NCT01362296	Studio di fase 2 in aperto, multicentrico, randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza del GSK1120212 comaparto con docetaxel in seconda linea nei soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC stadio IV) con mutazioni target (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1)
	NCT02012231	Studio di fase 1/IIa per valutare la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di PLX 8394 in pazienti con tumori solidi avanzati non operabili
	NCT00888134	Trial clinico di fase 2 di AZD6244 MEK 1/2 inibitore nei tumori con mutazioni BRAF identificate dall'analisi genotipica prospettica
	NCT01514864	Trial di fase 2 di Dasatanib nei soggetti con tumori avanzati che nascondono mutazioni DDR2 o mutazioni B-RAF inattive
MET	NCT01395758	Studio di fase 2 randomizzato in aperto di Erlotinib piu Tivantinib (ARQ 197) versus un singolo agente chemioterapico in soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con mutazione KRAS positiva precedentemente trattati
	NCT01610336	Studio di fase IB/II, in aperto, multicentrico di INC280 somministrato oralmente in combinazione con Gefitinib in pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato, c-MET amplificato che era progredito dopo trattamento con gli inibitori EGFR
	NCT01441128	Studio di fase 2 in aperto, con aumento della dose per valutare la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'inibitore C-Met/ALK (PF-02341066) combinato con l'inibitore Pan-Her (PF-0299804) in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule avanzato

Dati da clinicaltrials.gov.

Perciò, questo è un preziosissimo strumento per le nuove scoperte di geni target e per l'identificazione di mutazioni rilevanti clinicamente. Le applicazioni di questa tecnologia sono state riportate sulla biopsia di piccoli campioni clinici e di materiale citologico.[38,39] I precedenti risultati sono incoraggianti, ma in molti casi la quantità e la qualità del Dna che può essere estratta dal piccolo materiale di biopsia sarà limitata.

Terapia target:un processo che evolve

Dunque i TKI migliorano l'aspettativa di vita[40] per le mutazioni EGFR target ed i riarrangiamenti ALK/ROS-1, inevitabilmente questi pazienti svilupperanno resistenza alla terapia dai 6 ai 12 mesi dall'inizio dei TKI. La valutazione dei meccanismi di resistenza ai farmaci target nel tumore del polmone è un settore di intenso studio. La maggior informazione dei meccanismi di resistenza viene dalla valutazione dei tumori EGFR mutante, nei quali sono stati già identificati diversi meccanismi di resistenza.[2,12-14,40-43] La più comune alterazione è la presenza di una mutazione nell'esone 20 denominata T790M, la quale si osserva approssimativamente nel 50% dei tumori TKI-resistenti. Come discusso precedentemente, questa non è una mutazione de novo, ma favorita ad essere una selezione di cloni resistenti.[12-14] Il meccanismo di resistenza T790M-indotto non è chiaro, ma si crede che la proteina mutata può alterare l'affinità delle piccole molecole TKI al suo ligando.[12] Un altro meccanismo di resistenza è la comparsa dell'amplificazione MET che dal segnale attraverso ERBB3 porta all'attivazione del pathway *PIK3CA/AKT*.[41] l'amplificazione MET è attualmente diagnosticata dal FISH test, ed è osservata approssimativamente dall'1% al 2% di tutti gli adenocarcinomi polmonari e varia tra il 5% ed il 20% nei tumori EGFR-resistenti.[41,44] L'interazione con altre alterazioni genetiche nelle cellule tumorali, così come la mutazione dei geni a valle nel pathway di segnale EGFR e l'amplificazione HER2, sono stati implicati anche nei meccanismi di resistenza ai TKI.[42,43]

La resistenza ai TKI è stata anche riportata dalla trasformazione tumorale al carcinoma a piccole cellule

nei non fumatori. In questi casi la componente del carcinoma a piccole cellule porta alla stessa mutazione EGFR come l'adenocarcinoma originale.[45,46]

Le mutazioni secondarie in *ALK* sono state implicate nella resistenza alla terapia con crizotinib. Un nuovo composto ha dimostrato risultati promettenti nei tumori crizotinib-resistenti nei test preclinici e nei trial clinici.[47,48] lo sviluppo della resistenza è stata anche identificata in altre mutazioni.[2]

Ruolo di NGS nella visione comprensiva del genoma tumorale

Gli studi sull'atlante del genoma tumorale che usano NGS hanno mostrato che il TP53, un gene onco-soppressore, è la più comune mutazione vista in tutti i tumori. Nel tumore polmonare, è stato riportato che negli adenocarcinomi EGFR-mutanti, una commutazione in TP53 porta ad una prognosi peggiore ed a una breve risposta alla terapia TKI.[49] infatti, l'NGS frequentemente identifica le mutazioni nei geni oncosoppressori così come mutazioni nei geni che rimodellano la cromatina, che sono associate a regolazioni epigenetiche del genoma. L'interazione di coesistenti mutazioni così come i geni rimodellanti la cromatina ed i geni oncosoppressori con mutazioni target necessitano di essere utilizzati ulteriormente. Questo è un settore del futuro sviluppo nella terapia target dal momento che più dati sono disponibili dall'NGS.

Stranamente, nessuna alterazione molecolare può essere spiegata dalla modificazione nel Dna genomico. La metilazione del DNA è un meccanismo implicato nel silenzio dei geni di espressione. Nei carcinomi polmonari, il silenzio del gene PTEN dalla metilazione si osserva approssimativamente nel 50% degli NSCLC,[2,50] mentre le mutazioni nel gene sono rare. La metilazione PTEN porta a perdite della proteina d'espressione e risultati in attivazione del pathway *PIK3CA/AKT/mTOR*.[2,28]

Nel futuro, un completo approccio che può valutare DNA, RNA e proteine d'espressione deve essere eseguito per determinare il miglior target terapeutico per ciascun paziente. La valutazione sistematica di altri tipi istologici di tumore, così come i SQCC ed i tumori endocrini, soprattutto i carcinomi a piccole cellule, deve ottenere l'ampliare di opzioni terapeutiche per questi pazienti. L'NGS e lo studio del proteoma sono necessari per l'identificazione del potenziale terapeutico target e dei biomarkers, del generare della conoscenza della complessa interazione del gene di espressione e del pathway di segnale, dunque consentendo la massimizzazione delle risorse per l'intervento terapeutico in questa patologia devastante.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Bibliografia

1. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1039-1049.
2. Reungwetwattana T, Dy GK. Targeted therapies in development for non-small cell lung cancer. *J Carcinog*. 2013;12(12):22.
3. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-2191.
4. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist*. 2009;14(3):253-263.
5. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19(3):183-232.
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21): 2129-2139.
7. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-1500.
8. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(36):13306-13311.
9. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9(2):154-162.
10. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(3):169-181.
11. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12(2):220-229.
12. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28(28)(suppl 1):S24-S31.
13. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(4):281-289.
14. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240-2247.
15. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-859.

16. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566.
17. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22(4):508-515.
18. Jokoji R, Yamasaki T, Minami S, et al. Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1066-1070.
19. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5216-5223.
20. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-4253.
21. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8): 863-870.
22. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):459-465.
23. Rekhtman N, Ang DC, Riely GJ, Ladanyi M, Moreira AL. KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2013;26(10):1307-1319.
24. Liu SV, Subramaniam D, Cyriac GC, Abdul-Khalek FJ, Giaccone G. Emerging protein kinase inhibitors for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(1):51-65.
25. Chaft JE, Arcila ME, Paik PK, et al. Coexistence of PIK3CA and other oncogene mutations in lung adenocarcinoma-rationale for comprehensive mutation profiling. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(2): 485-491.
26. Di Nicolantonio F, Arena S, Tabernero J, et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus. *J Clin Invest*. 2010;120(8): 2858-2866.
27. Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med*. 2008;14(12):1351-1356.
28. Janku F, Hong DS, Fu S, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep* 2014; 6(2):377-387.
29. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2012;18(18):4910-4918.
30. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;84(1):36-38.
31. Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2014;4(4):415-422.
32. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013;19(11): 1469-1472.
33. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012; 489(7417):519-525.
34. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20351.
35. Dienstmann R, Bahleda R, Adamo B, et al. First in human study of JNJ-42756493, a potent pan fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor in patients with advanced solid tumors. In: Proceedings from the American Association for Cancer Research; April 5-9, 2014; San Diego, CA. Abstract CT325.
36. Sequist LV, Cassier P, Varga A, et al. Phase 1 study of BGJ398, a selective pan-EGFR inhibitor in genetically preselected advanced solid tumors. In: Proceedings from the American Association for Cancer Research; April 5-9, 2014; San Diego, CA. Abstract CT326.
37. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(5):334-339.
38. Wagle N, Berger MF, Davis MJ, et al. High-throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discov* 2012;2(1):82-93.
39. Young G, Wang K, He J, et al. Clinical next-generation sequencing successfully applied to fine-needle aspirations of pulmonary and pancreatic neoplasms. *Cancer Cytopathol* 2013;121(12): 688-694.
40. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):595-605.
41. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316(5827):1039-1043.
42. Jeannot V, Busser B, Brambilla E, et al. The PI3K/AKT pathway promotes gefitinib resistance in mutant KRAS lung adenocarcinoma by a deacetylase-dependent mechanism. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2560-2571.
43. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFRT790M mutation. *Cancer Discov* 2012;2(10):922-933.
44. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75):75ra26.
45. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med*. 2006;355(2):213-215.
46. Watanabe S, Sone T, Matsui T, et al. Transformation to small-cell lung cancer following treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2013;82(2):370-372.
47. Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer*. 2014;84(2): 110-115.
48. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189-1197.
49. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra153.
50. Marsit CJ, Zheng S, Aldape K, et al. PTEN expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration. *Hum Pathol*. 2005;36(7): 768-776.

Recenti progressi sulla dispnea

Donald A. Mahler, MD, FCCP; Denis E. O'Donnell, MD, FCCP

La dispnea è il sintomo più frequente in pazienti con patologie cardiache e respiratorie. È un predittore indipendente di mortalità in pazienti con patologie cardiache, BPCO e nell'anziano. Gli studi nei quali è stato utilizzato il naloxone per bloccare il segnale del recettore degli oppioidi hanno dimostrato che gli oppioidi endogeni modulano la dispnea in pazienti con BPCO. Studi di NeuroImaging supportano la teoria della presenza di un network corticale-limbico nella percezione di dispnea. Il rapporto dell'American Thoracic Society del 2012 raccomandava di considerare la dispnea attraverso tre differenti aspetti: sensoriale (intensità), affettivo (distress) e impatto sulle attività quotidiane. La sintesi esecutiva delle Linee Guida GOLD 2013 (Global Iniziative for Chronic Obstructive Lung Disease) raccomandava uno schema di trattamento, per i pazienti con BPCO, basato sul grado di dispnea secondo Il Medical Research Council modificato. L'intensità e la qualità della dispnea durante l'esercizio nei pazienti con BPCO sono influenzate dal tempo di insorgenza di volumi polmonari meccanicamente critici determinati dall'entità della capacità polmonare inspiratoria a riposo. I broncodilatatori a lunga durata d'azione, sia soli che in combinazione, determinano una broncodilatazione sostenuta e una desufflazione polmonare che contribuisce a ridurre la dispnea nei pazienti con BPCO. I farmaci oppioidi riducono il discomfort respiratorio riducendo il drive respiratorio e l'associato scarico di corollario, alterando la percezione a livello centrale e/o riducendo l'ansietà. Per gli individui sofferenti per dispnea refrattaria è inizialmente raccomandata una bassa dose di oppioide successivamente ridotta per raggiungere la più bassa dose efficace basata sulla valutazione del paziente. L'agopuntura, la riduzione broncoscopica di volume e la cosiddetta ventilazione non invasiva aperta, sono approcci sperimentali che dimostrano di ridurre la dispnea nei pazienti con BPCO ma che richiedono evidenze di conferma prima del loro utilizzo clinico.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:37-47

ABBREVIAZIONI: 6MWT:= 6-min walk test; GOLD = Global Iniziative for Chronic Obstructive Lung Disease; IC = capacità inspiratoria; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LABA = ß-agonisti a lunga durata d'azione; LAMA = antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione; mMRC = Medical Research Council modiicato; NIOV = ventilazione non invasiva aperta; NK = neurochinina; RCT = studi clinici randomizzati controllati; RLB = carico respiratorio resistito; UCSD SOBQ = Questionario della dispnea dell'Università della California di San Diego; TDI = Indice di dispnea transizionale; V_T = volume tidalico

Manoscritto ricevuto l'1 aprile 2014; revisione accettata il 2 luglio 2014.

AFFILIAZIONI: Geisel School of Medicine at Dartmouth (Dr Mahler), Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH; and Queens University (Dr O'Donnell), Kingston, ON, Canada.

CORRISPONDENZA: Donald A. Mahler, MD, FCCP, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Pulmonary and CCM 5C One Medical Center Dr, Lebanon, NH 03756; e-mail: mahlerdonald@gmail.com

DOI: 10.1378/chest.14-0800. CHEST 2015; 147(1):232-241

L'interesse per la dispnea, il più comune dei sintomi respiratori, è aumentato negli ultimi anni fra medici, infermieri, organizzazioni professionali e industria farmaceutica. In questa revisione della letteratura abbiamo evidenziato i recenti sviluppi nella conoscenza e nella gestione del discomfort/difficoltà della respirazione. Le nuove informazioni su questo argomento derivano prevalentemente da studi su pazienti con BPCO per varie ragioni. La BPCO e la più frequente patologia cronica respiratoria nel mondo. Questi individui richiedono più frequentemente attenzione del medico per ridurre la mancanza di respiro. La lamentela più frequente è "non posso respirare". Inoltre molte aziende farmaceutiche si sono interessate dello sviluppo di farmaci per i pazienti con BPCO.

PER L'EDITORIALE A COMMENTO VEDI PAGINA 1

Impatto clinico

In 2258 pazienti con BPCO grave (FEV_1 < 50% del predetto), la dispnea era un problema soprattutto al risveglio al mattino.[1] La maggioranza di questi pazienti hanno riferito variabilità giornaliera e/o intrasettimanale nella loro difficoltà di respiro. La terapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione era associata con minore variabilità nella giornata.[1] Le donne riferiscono generalmente maggiore dispnea degli uomini.[2] Nelle donne la gravidanza e la menopausa sono importanti eventi della vita spesso associati a dispnea.[3] Per esempio più del 60% delle donne sane, in gravidanza riferisce dispnea che è generalmente correlata ad un incremento del drive respiratorio dovuto ad un aumento del progesterone.[3] Nel Regno Unito il 20% delle donne in menopausa riferisce dispnea.[4] Gli autori ipotizzano che ridotti livelli di estrogeni e progesterone possano influenzare negativamente l'umore, portando ad ansietà e successivamente aumentare la percezione della dispnea.[4]

L'obesità è associata con un'aumentata prevalenze di dispnea.[5,6] Per esempio Zutler e collaboratori[6] hanno riscontrato che l'obesità è associata con un aumento di 3,6 volte del rischio di dispnea da sforzo, indipendente da età, sesso, razza e ostruzione delle vie aeree. Jensen e O'Donnel[7] hanno concluso che l'aumento della dispnea negli individui obesi è correlata ad una più elevata richiesta di drive motorio neuro respiratorio per supportare l'aumentata richiesta metabolica e respiratoria durante esercizio fisico. Quindi, i fattori meccanici respiratori sembrano essere meno importanti rispetto all'incremento del drive centrale nella spiegazione della dispnea, almeno in pazienti con obesità lieve o moderata.[8]

Entrambi, ansia e depressione, sono più frequenti in pazienti con varie patologie cardiologiche e respiratorie.[9-11] Queste condizioni psicologiche sono correlate con un decorso clinico meno favorevole[11] ed un aumento del rischio di peggiori outcome di BPCO.[12] In uno studio laboratoristico su soggetti, altrimenti sani, con basso o alto rischio di ansia, von Leupodt e collaboratori[13] hanno mostrato che l'ansia influenza i processi nervosi delle sensazioni respiratorie. Inoltre uno stato affettivo negativo impatta sulla percezione della dispnea.[3,14]

La dispnea è un fattore predittivo indipendente nella predizione di morte in pazienti con BPCO, pazienti con cardiopatie e anziani.[15-17] Argulian e collaboratori[16] hanno riscontrato che fra i pazienti inviati a stress test, coloro che avevano dispnea come sintomo primario avevano una più elevata mortalità per qualunque causa, rispetto a quelli che avevano come sintomo primario il dolore toracico (OR; 2,57). Inoltre Berraho[17] ha studiato

Figura 1 – *Si descrive un modello neurobiologico di dispnea nella BPCO. Gli input nervosi che raggiungono la corteccia neurosensoriale e contribuiscono alla dispnea provengono da: (1) informazioni afferenti alterate dai recettori delle vie aeree (recettori polmonari da stiramento, fibre C), polmoni (recettori polmonari da stiramento, fibre c, recettori J) e da muscoli locomotori periferici e respiratori (fusi muscolari, organi tendine di Golgi, afferenti tipo 3 e 4); (2) feedback dai chemocettori centrali e periferici relativi alla adeguatezza della ventilazione polmonare e degli scambi dei gas e (3) incremento dello scarico di corollario centrale dal tronco encefalico e dai centri motori corticali. Quando la risposta meccanica/muscolare del sistema respiratorio e costretta sotto il livello dettato o preprogrammato dal drive respiratorio motorio centrale, l'intensità del "discomfort respiratorio" (la sensazione di un'inspirazione insufficiente) aumenta proporzionalmente all'entità della disparità fra il drive e la meccanica (dissociazione neuromeccanica). L'aumentata attivazione delle strutture limbiche, come risultato della dissociazione neuromeccanica, contribuisce verosimilmente al "distress respiratorio". [H+] = concentrazione di ioni idrogeno (adattata con il permesso di O'Donnel e coll.[18]).*

3600 residenti di età ≥ 65 anni che viveva nel sudest della Francia e ha trovato che il rischio di mortalità è aumentato di oltre 13 anni da livelli più alti di dispnea. Questa osservazione era indipendente da sesso, età, BMI, precedenti malattie cardiovascolari e storia di fumo.[17]

Neurobiologia della dispnea

È stato utilizzato un modello neurobiologico che coinvolge i sistemi respiratorio e nervoso per descrivere le nostre conoscenze sulla percezione della dispnea[18-20] (Figura 1). Il sistema è continuamente modulato da neuropeptidi inibitori e stimolatori che agiscono dai neuroni sensoriali alla rete centrale.[19] Gli oppioidi endogeni sono i neuropeptidi inibitori che influenzano il ritmo respiratorio e la nocicezione. Studi hanno dimostrato che queste sostanze modulano la dispnea in pazienti con BPCO.[21,22] Somministrando 10 mg ev di naloxone per bloccare il segnale del recettore per oppioidi, i pazienti riferiscono una maggiore difficoltà di respirazione rispetto alla somministrazione di normale soluzione salina, sia durante esercizio che con respirazione con carico resistito (RLB).[21,22] Conseguentemente , Mahler e collaboratori[23] hanno studiato se l'effetto degli oppioidi endogeni potesse essere dovuto al legame con recettori per gli oppioidi localizzati nel tratto respiratorio. Nonostante gli aumentati livelli ematici di ß-endorfina ottenuti attivando farmacologicamente l'asse ipotalamo-ipofisisurrene, i pazienti con BPCO non hanno riferito differenze nel livello di intensità o sgradevolezza della dispnea durante RLB rispetto a placebo (senza variazione de livello di ß-endorfine).[23] Questi risultati suggeriscono che gli oppioidi endogeni modificano la dispnea agendo sul CNS.[23]

La sostanza P è un neuropeptide eccitatorio che influenza anche il controllo respiratorio e la nocicezione. Come gli oppioidi endogeni anche la sostanza P ed il suo recettore, la neurokinina (NK)-1 sono presenti nel sistema respiratorio. Per studiare il possibile ruolo della sostanza P nella percezione della dispnea, e stato somministrato per via orale, in uno studio randomizzato controllato vs placebo, un antagonista selettivo che blocca il segnale del recettore NK-1.[24] I risultati hanno mostrato che l'antagonismo del pathway della sostanza P-NK-1 non influenzano la percezione della dispnea come riferito da pazienti BPCO durante RLB.[24]

Studi di Neuroimaging, in particolare con PET e MRI funzionale, hanno mostrato una "finestra" nell'attivazione cerebrale in condizioni sperimentali di provocazione di dispnea. I dati conclusivi supportano la presenza di un network corticale-limbico per la percezione della dispnea.[25,26] Evans e Banzett[25] hanno postulato che la corteccia insulare è un elemento centrale essenziale del circuito nervoso, mentre la corteccia anteriore del cingolo e la corteccia dorsolaterale prefrontale sono deputate a modulare l'entità della percezione della dispnea e la sua riduzione.

Test ergometrici per lo studio della dispnea

Esiste controversia relativamente alla migliore modalità di esercizio (pedana mobile vs cicloergometro) per la valutazione dell'intensità della dispnea in laboratorio. Studi recenti hanno confermato che quando si confronta l'aumento del carico tra le due modalità, il grado di dispnea è simile per ciascun livello di ventilazione.[27,28] Quindi, qualsiasi modalità può essere utilizzata come stimolo per misurare la dispnea.

Nella BPCO l'aumento dell'intensità della dispnea durante esercizio è prevalentemente correlata alla riduzione del volume di riserva inspiratorio dinamico e al concomitante ridotto aumento del volume tidalico (VT) piuttosto che all'aumento del volume polmonare di fine espirazione (iperinflazione dinamica).[29] Utilizzando confronti trasversali, la capacità inspiratoria (IC) a riposo si riduce progressivamente man mano che il FEV_1 si riduce.[30] L'IC a riposo stabilisce i limiti dell'espansione del VT durante l'esercizio in pazienti con limitazioni del flusso espiratorio.[30] I risultati di studi sull'esercizio rivelano che più bassi valori di IC a riposo, risultato di iperinflazione polmonare, contribuiscono a più bassi valori di picco di VT e di ventilazione.[30] Quando il VT raggiunge approssimativamente il 75% del l'IC (o il volume di riserva inspiratorio è il 5-10% della capacità polmonare totale) c'è una inflessione o un plateau del rapporto fra VT e picco ventilatorio. Il punto nel quale avviene il plateau del VT è dettato dall'IC a riposo e interviene durante l'esercizio progressivamente via via che la patologia peggiora.[30]

Il rapporto VT inflessione/plateau è un importante evento meccanico durante l'esercizio nel quale l'intensità della dispnea aumenta rapidamente a livelli intollerabili e il miglior descrittore qualitativo cambia da aumentato rapporto lavoro/sforzo a inspirazione insoddisfacente.[31] La inspirazione insoddisfacente ("non riesco a inspirare abbastanza") è generalmente riferita durante lo sforzo fisico dai pazienti con BPCO è non da individui sani.[31,32] Lo sviluppo di una inspirazione inefficace durante esercizio coincide con il punto in cui l'incremento

TABELLA 1] Caratteristichea della dispnea

Caratteristica	Descrizione	Strumenti utilizzati comunemente
Intensità e qualità sensoriale	Quale sensazione provi nel respirare e quanto è spiacevole?	Scala rapporto-categoria 0-10
		Scala analogico visiva
Distress affettivo	Quanto stressante e spiacevole è il tuo respiro?	Scala rapporto-categoria 0-10
		Scala analogico visiva
Impatto e peso dei sintomi	Quanto interferisce il respiro sulla tua capacità funzionale?	Scala della dispnea del Medical Research Council
		Baseline e Transitional Dyspnea Index
		Componente della dispnea CRQ
		UCSD SOBQ

CRQ = Chronic Respiratory Questionnaire; UCSD SOBQ = Questionario della dispnea dell'Università della California di San Diego.
[a]Le tre principali caratteristiche della dispnea sono descritti nell'aggiornamento 2012 dell'American Thoracic Society.[20] Una lista completa degli strumenti disponibili per misurare la dispnea si può trovare nell'appendice dell'articolo.[20]

del V_T diventa meccanicamente limitato (inflessione o plateau) nel setting dell'incremento del drive centrale (dissociazione neuromeccanica).[31,32]

In uno studio che indagava sui meccanismi della dispnea, Gagnon e collaboratori[33] hanno esaminato l'anestesia spinale per valutare l'inibizione del segnale delle afferenze sensoriali dei muscoli dell'arto inferiore (tipo 3/IV) durante pedalata a carico costante in otto pazienti con BPCO. Dopo iniezione intratecale di fentanyl (25 mcg) a livello L3-L4, i pazienti hanno riferito minore dispnea e maggiore capacità di esercizio rispetto a iniezione di soluzione salina interspinosa a livello L3-L4.[33] I ricercatori hanno ipotizzato che la risposta ventilatoria e la dispnea ritardate durante l'esercizio sono coerenti con il blocco dei segnali afferenti dai muscoli dell'arto inferiore, i quali interagiscono con la rete midollare respiratoria per sincronizzare l'accoppiamento locomotore/respiratorio.[33]

La misura della dispnea

In un aggiornamento del 2012, l'American Thoracic Society ha proposto che la dispnea dovesse essere valutata secondo tre differenti aspetti: sensoriale, affettivo ed impatto o peso dei sintomi (Tabella 1).[20] Generalmente l'intensità (sensoriale) e il distress (affettivo) vengono valutati in risposta ad uno stimolo specifico, come un test ergometrico o RLB, mentre l'impatto della dispnea sull'attività quotidiane di un individuo può essere considerato nel corso del trattamento del paziente o in un trial clinico.

La maggior parte degli strumenti utilizzati per quantificare la dispnea nei trial clinici è stata sviluppata ≥ 25 anni fa (Tabella 1). Due strumenti misurano sia l'aspetto sensoriale che affettivo. York e collaboratori[34] hanno creato lo strumento dispnea-12, che fornisce uno score di gravità globale comprendendo sia l'aspetto fisico che affettivo. Week e collaboratori[35] hanno descritto un profilo multidimensionale della dispnea che includeva l'immediata intensità sensoriale, l'immediata sgradevolezza, la qualità del sintomo ed un punteggio di risposta emozionale.

La selezione di uno strumento appropriato per la dispnea richiede la considerazione non solo dello scopo della misurazione ma anche della caratteristica che deve essere valutata.[36] L'intento è misurare quanto è grave la dispnea? L'intento della rilevazione fa parte del trattamento del paziente? L'intento è mostrare i benefici di un trattamento in uno studio randomizzato? L'intento è dimostrare possibili miglioramenti della dispnea per ottenere l'approvazione di un trattamento da parte di un agenzia regolatoria? O l'intento è studiare i meccanismi della dispnea in laboratorio?

Nei trial clinici e nella pratica giornaliera, è importante che gli strumenti di misura della dispnea siano sensibili a dimostrare variazioni significative. In generale, la scala rapporto-categoria 0-10 o la scala analogico visiva sono state utilizzate per dimostrare dispnea in pazienti in specifiche situazioni, come il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) o il test ergometrico. Per la dispnea collegata ad attività di vita quotidiana sono stati utilizzati più frequentemente il baseline e il transitional dispnea index e il questionario della dispnea dell'Università della California di San Diego (UCSD SOBQ) per valutare gli effetti di terapia farmacologiche nel trattamento dei pazienti con BPCO.

La dispnea per definire la gravità di malattia

La commissione GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ha raccomandato l'uso dei punteggi dei sintomi come elemento per definire la gravità della BPCO.[37] I punteggi da 0-1 e da 0-4 della scala del Medical Research Council modificata identificava rispettivamente i pazienti con minore e maggiore dispnea.[37] In un aggiornamento del 2014 la commissione GOLD ha rivisto questa raccomandazione e ha ritenuto prioritaria una valutazione del sintomo in maniera più estesa, includendo Il COPD Assessment Tool è il Clinical COPD Questionnaire. La scala di valutazione della dispnea mMRC è stata inclusa come metodo di valutazione alternativo nell'assegnazione delle categorie A-D.

I ricercatori hanno utilizzato diverse coorti BPCO per valutare le categorie di gravità di malattia A-D proposte dalla commissione GOLD. Han e collaboratori[38] hanno analizzato 4848 pazienti facenti parte dello studio COPDGene e hanno riscontrato che la scelta del metodo di misura, scala mMRC o St. George Respiratory Questionnaire utilizzati come surrogati per la valutazione della BPCO, influenzava l'assegnamento ad una categoria. Per esempio, utilizzando la scala mMRC, 33,6% dei pazienti rientravano nella categoria A e 20,5% dei pazienti nella categoria B, mentre utilizzando il St. George Respiratory Questionnaire; 29,4% dei pazienti venivano assegnati alla categoria A e 24,7% alla categoria B.[38] Nell'analisi della coorte Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) di 2164 pazienti con BPCO, Agusti e collaboratori[39] hanno dimostrato che comorbilità e infiammazione sistemica erano più frequenti nei pazienti del gruppo B e D che avevano maggiore dispnea (scala mMRC ≥ 2).

La dispnea come outcome di trattamento

Poiché la dispnea è la principale ragione per la quale i pazienti con malattie cardiorespiratorie utilizzano cure mediche, è ragionevole aspettarsi che il miglioramento della dispnea possa essere il miglior obiettivo del trattamento. La commissione GOLD ha raccomandato uno schema di trattamento basato sulla severità della dispnea come la scala mMRC.[37] Per esempio sono raccomandate terapie differenti per i pazienti con minor dispnea (mMRC = 0-1) è per quelli con maggior dispnea (mMRC = 2-4). Le linee guida sulla BPCO Canadesi[40] e Spagnole[41] utilizzano le scale MRC e mMRC rispettivamente come una degli elementi per classificare la gravità della BPCO. Il trattamento farmacologico è conseguentemente basato sul fenotipo clinico e sulla gravità di malattia.[40,41] Sorprendentemente, le direttive e/o le linee guida per asma,[42] fibrosi polmonare idiopatica,[43] ipertensione arteriosa polmonare,[44] insufficienza cardiaca[45] non raccomandano specificatamente il miglioramento della dispnea come obiettivo della terapia.

Farmaci inalatori nella BPCO

I broncodilatatori riducono il tono della muscolatura liscia delle vie aeree, migliorano il flusso aereo, e desufflano il polmone iperinsufflato. Entrambe le classi di broncodilatatori (come agenti singoli) sono in grado di aumentare in maniera consistente l'IC a riposo dei pazienti con BPCO, di 200 ml in media o di circa il 15% rispetto al valore basale. Il miglioramento dell'IC è più evidente in pazienti con iperinflazione a riposo. Variazioni di questa entità sono generalmente associate con miglioramenti della dispnea e della resistenza all'esercizio.[32]

Trial randomizzati controllati, (RCTs) hanno esaminato gli effetti di β-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e combinazioni di LABA/LAMA e di corticosteroidi inalatori combinati con LABA sui livelli di dispnea durante esercizio e/o correlati a attività di vita quotidiana.

Intensità della dispnea da sforzo

I miglioramenti della dispnea, riferita da pazienti dopo terapia broncodilatatrice durante esercizio con cicloergometro a carico costante, sono variabili (Figura 2).[46-51] Ciò è probabilmente legato alla variabilità della misura di questo outcome oltre che al modesto numero di pazienti arruolati in questi studi con esercizio. I miglioramenti dell'IC (durante esercizio a isotempo) e del tempo di endurance con LABA, LAMA e la loro combinazione rispetto a placebo, sono mostrati nella Figura 2. Gli incrementi del tempo di endurance in esercizio su cicloergometro sono compresi nella definita differenza clinicamente significativa di 46-105 s.[52] È possibile che la combinazione LABA/LAMA possa aumentare i miglioramenti osservati con i singoli agenti; attualmente ci sono pochi dati sugli effetti della terapia con doppia broncodilatazione sulla dispnea durante esercizio.[48]

Dispnea correlata ad attività quotidiane

Gli effetti dei broncodilatatori a lunga durata d'azione sul transitional dispnea index (TDI) sono mostrati nella Figura 3.[49,53-64] Nonostante la variabilità di questo
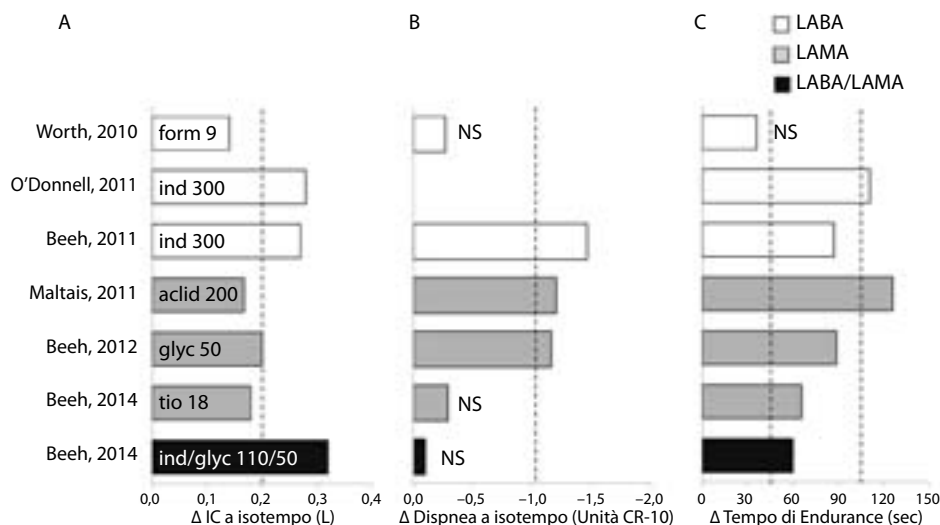
Figura 2 – *Sono mostrati i miglioramenti nella IC dinamica e nell'intensità della dispnea ad isotempo durante esercizio a cicloergometro a carico costante, assieme al tempo di endurance, in risposta a trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto placebo in alcuni studi. Le linee verticali tratteggiate mostrano la differenza clinicamente significativa: 0,20 per IC; 1,0 unità della scala CR-10 per la dispnea; e 46-105 sec per il tempo di endurance. Colonne bianche = LABA; colonne grigie = LAMA; colonne nere = combinazione LABA/LAMA. I numeri all'interno delle colonne indicano i dosaggi dei farmaci. Gli effetti del trattamento sono stati statisticamente significativi (p < 0,05) a meno che compaia NS. I livelli di dispnea non sono riportati nello studio di O'Donnel e coll.[51] aclid = aclidinio; CR-10 = rapporto categoria 0-10; form = formoterolo; Glyc = glicopirronio; IC = capacità inspiratoria; ind = indacaterolo; Δ = variazione della capacità inspiratoria ad isotempo; LABA = β-agonisti a lunga durata d'azione; LAMA = antimuscarinici a lunga durata d'azione; NS = no differenze significative vs placebo; tio = tiotropio.*

outcome sia evidente, i miglioramenti nei punteggi totali TDI sono stati di circa 1 unità rispetto a placebo, che corrisponde ad una differenza clinicamente significativa.[65]

Gli studi mostrano che due combinazioni approvate di LABA e LAMA in un inalatore a polvere secca determinano miglioramenti verosimilmente clinicamente significativi nei punteggi totali TDI rispetto a placebo a 6 settimane (differenza media, +1,37; CI, 0,95-1,79) e a 24 settimane (differenza media, +1,2; CI, 0,7-1,7) (Figura 3).[62,63] L'entità del miglioramento del TDI con broncodilatatore combinato è numericamente maggiore rispetto al singolo broncodilatatore.[62-64]

Gli effetti di una combinazione di steroide inalatorio e LABA in monosomministrazione è stato studiato in due studi randomizzati a 24 settimane.[66,67] A differenti dosi di fluticasone furoato/vilanterolo, non è stata osservata alcuna differenza clinica, per nessuna delle terapie rispetto a placebo, utilizzando il domain sulla dispnea del questionario autocompilato Chronic Respiratory Questionnaire.[66,67]

Terapie nella fibrosi polmonare idiopatica

Swigris e Fairclough[68] ha proposto l'utilizzo del baseline e del transitional dispnea index e del UCSD SOBQ per quantificare la dispnea riferita dal paziente in trial clinici coinvolgenti pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF). In due studi prospettici coinvolgenti pazienti con IPF, non c'erano effetti farmacologici positivi relativamente ai livelli di dispnea con TDI tra bosentan e placebo dopo un anno.[69,70] In uno studio di fase 3 in pazienti con IPF, King e collaboratori[71] hanno mostrato che non c'è differenza significativa nei punteggi di dispnea UCSD SOBQ tra pirfenidone e placebo, nonostante il pirfenidone riduca il declino della funzionalità respiratoria e della percorrenza al 6-min walking test e migliori la sopravvivenza senza progressione di malattia.

Riabilitazione polmonare

Wadell e collaboratori[72] hanno descritto miglioramenti clinicamente significativi nella dimensione affettiva (ansia correlata alla respirazione) e nell'impatto dei sintomi (TDI) della dispnea dopo 8 settimane di riabilitazione polmonare rispetto a terapia usuale in pazienti con BPCO. Non hanno rilevato miglioramenti significativi nel domain sensoriale (intensità).

Oppioidi

Gli oppioidi modulano la percezione della dispnea attraverso la riduzione del drive respiratorio l'associato scarico di corollario, alterando la percezione centrale
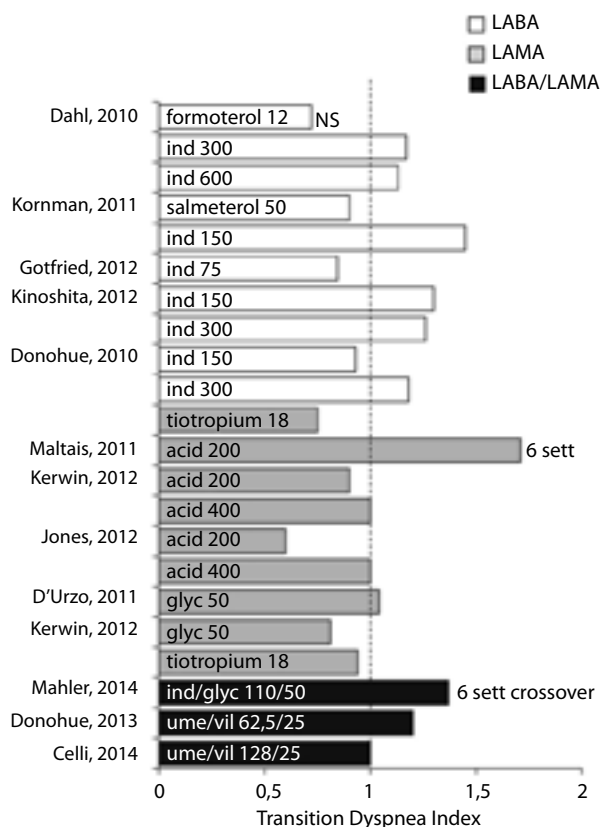
Figura 3 – *Sono mostrati i miglioramenti nel punteggio totale del Transition Dyspnea Index con broncodilatatori lunga durata d'azione rispetto a placebo in alcuni studi. I periodi di misurazione sono 12 settimane per i LABA (colonne bianche) e 12-26 settimane per i LAMA (colonne grigie) e per le combinazioni LABA/LAMA (colonne nere) se non diversamente indicato. I numeri all'interno delle colonne indicano i dosaggi dei farmaci. Le linee tratteggiate verticali mostrano la differenza clinicamente significativa di 1 unità. Gli effetti del trattamento sono stati statisticamente significativi ($p < 0,05$) a meno che compaia NS. ume = umeclidinio; vil = vilanterolo. Vedi la leggenda della Figura 2 per le altre abbreviazioni.*

e/o riducendo l'ansia.[73] La paura del sovradosaggio e dello sviluppo della depressione respiratoria hanno storicamente limitato l'utilizzo degli oppioidi per la riduzione della dispnea nella pratica clinica. Tuttavia recenti istruzioni dell'American College of Chest Physician (CHEST),[74] della Canadian Thoracic Society[75] e dell'American Thoracic Society[20] consigliano l'utilizzo di oppioidi orali e parenterali dosati e successivamente gradualmente ridotti per ridurre la dispnea refrattaria. La dispnea refrattaria è definita come "dispnea molto stressante che persiste a riposo o con sforzo minimo nonostante terapia ottimizzata o in patologie cardiache e polmonari in fase avanzata".[79] Con appropriata riduzione, gli oppioidi non hanno determinato significative variazioni dell'ossigenazione o del tempo di sopravvivenza dalla cessazione del terapia di supporto alla morte.[74] È essenziale il dialogo fra medici, pazienti e membri della famiglia quando gli oppioidi vengono utilizzati per terapia palliativa o terapia di fine vita.

Studi hanno dimostrato effetti variabili degli oppioidi sulla percezione della dispnea. Banzett e collaboratori[76] hanno descritto una riduzione di fame d'aria e di ridotta ventilazione dopo morfina ev (0,07 mg/kg) rispetto a placebo, in sei soggetti sani in laboratorio durante ventilazione limitata respirando CO_2. In uno studio randomizzato crossover in pazienti con insufficienza cardiaca stabile, Oxberry e collaboratori[77] hanno trovato che dosi fisse di oppioidi a breve durata di azione per 4 giorni non davano benefici rispetto placebo nel miglioramento della dispnea. Tuttavia, in una fase open-label di 3 mesi di estensione di questo studio, la dispnea è migliorata molto nei 13 pazienti che hanno scelto di proseguire il trattamento con oppioidi rispetto ai 20 pazienti che non hanno continuato.[78] Pinna e collaboratori[79] hanno riscontrato che fentanyl orale transmucosale non determina un significativo miglioramento della dispnea nell'esecuzione del 6MWT rispetto a placebo in 13 pazienti con neoplasia avanzata. Con fentanyl nebulizzato rispetto a placebo, Jensen e coll.[80], non hanno rilevato differenze nel grado di dispnea a isotempo di esercizio o a fine esercizio in pazienti con BPCO moderata o grave, nonostante ci fossero miglioramenti nella tolleranza all'esercizio e nell'aumento della dispnea in prossimità della fine dell'esercizio.

Poiché ogni paziente risponde diversamente alla terapia con oppioidi, si raccomanda di iniziare con basse dosi per la gestione della dispnea refrattaria.[73,74,81] Preparazioni ad effetto immediato, a breve durata d'azione e a rilascio prolungato di morfina sono state utilizzate in trial clinici e/o sono state raccomandate.[73,82] La dose deve essere ridotta per ottenere la più bassa dose efficace sulla base delle condizioni del paziente e la difficoltà della respirazione.[73,83] Currow e collaboratori[82] hanno dimostrato che una singola dose (10-20 mg/24h) di morfina a rilascio lento ha beneficio nella maggioranza di pazienti.

Nuove terapie in studio

Sono stati proposti nuovi trattamenti per la riduzione della dispnea.[84] Nonostante alcuni si basino su razionali scientifici, le evidenze a supporto con studi clinici randomizzati per queste nuove terapie sono minime e/o inconsistenti. Pertanto queste terapie sono attualmente considerate sperimentali.

Agopuntura

Secondo la medicina tradizionale cinese, la dispnea è il risultato di una deficienza del flusso di *qi* nei polmoni. L'agopuntura intende correggere gli squilibri del flusso di *qi* attraverso la stimolazione di punti anatomici. Jones e collaboratori[85] hanno mostrato che dopo una sessione di 45 min di stimolazione elettrica transcutanea di punti anatomici , 44 pazienti con BPCO riferivano minore dispnea (–21%) e avevano un incremento del FEV_1 (+24%) del livello ematico di ß-endorfine (+18%) rispetto ad una stimolazione nervosa transcutanea placebo in altri punti in un'altra sessione. Suzuki e collaboratori[86] hanno rilevato che la dispnea da sforzo dopo 6MWT era ridotta in 34 pazienti con BPCO sottoposti a agopuntura tradizionale una volta a settimana per 12 settimane rispetto ad un gruppo simile che aveva ricevuto punture placebo.

Cingulotomia anteriore

La corteccia cingolata anteriore è coinvolta nella percezione del dolore e della dispnea.[25] La cingulotomia anteriore (ablazione chirurgica di una parte della corteccia cingolata) è una procedura neurochirurgia palliativa eseguita per il dolore neoplastico refrattario a farmacoterapia.[87] Pereira e collaboratori[88] hanno dimostrato una riduzione dei sintomi e della dispnea, dopo cingulotomia anteriore, in un uomo di 67 anni che accusava intenso dolore toracico per mesotelioma maligno. Per i primi 2 mesi dopo la chirurgia, il paziente ha riferito marcato miglioramento nella dispnea che è successivamente peggiorata per progressione della malattia.

Riduzione di volume broncoscopia

RCT che hanno valutato il posizionamento di valvole endobronchiali hanno mostrato risultati disomogenei nella riduzione della dispnea.[89,90] Sebbene pazienti con enfisema selezionati hanno potenzialmente beneficiato della riduzione di volume broncoscopia, sono necessari ulteriori studi.[91]

Nel 2010 PneumRx,Inc ha ricevuto l'approvazione in Europa per il posizionamento endoscopico di molle Nitinol (nickel-titanio) nelle vie aeree di pazienti con enfisema avanzato per comprimere il tessuto danneggiato e ristabilire il ritorno elastico. Nel 2012, l'azienda ha iniziato un studio randomizzato controllato che confrontasse gli effetti di riduzione di volume broncoscopica, molle di nickel-titanio e gruppo di controllo.[92] L'outcome primario è la variazione assoluta nel 6MWT in 12 mesi. Se il posizionamento delle molle di nickel-titanio sia efficace per la dispnea non è noto.

Stimolazione cerebrale profonda

Smith e Pilitsis[93] hanno proposto la possibilità di modulare la dispnea grave e refrattaria con stimolazioni elettriche dell'insula anteriore e/o dell'amigdala. Tuttavia il generatore di impulsi interni che effettua la stimolazione elettrica costa 15.000 dollari.[93]

Stimolazione elettrica neuromuscolare

Vireira e collaboratori[94] hanno paragonato l'uso di stimolazione neuromuscolare elettrica applicata bilateralmente ai muscoli quadricipiti (bid per 5gg/sett per 8 sett) vs un gruppo di controllo. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia fisica respiratoria ed esercizi di stretching. È stato riscontrato un significativo decremento del livello di dispnea alla fine di esercizio a cicloergometro (stimolazione elettrica neuromuscolare: –1,8 vs controllo: +0,4 unità) con corrispondente aumento dell'endurance (+32%) e di efficienza meccanica (+25%).

Supporto ventilatorio non invasivo

L'insieme dei risultati di RCT mostrano che il supporto ventilatorio non invasivo riduce la dispnea, ritarda la formazione di acido lattico e migliora la performance all'esercizio in pazienti con BPCO moderato-severa.[84] Porsazs e collaboratori[95] hanno valutato un sistema leggero di ventilazione non invasiva aperta (NIOV) che usa delle olive nasali come interfaccia. Durante esercizio costante al cicloergometro, 15 pazienti con BPCO hanno riferito minore dispnea, minor carico dei muscoli respiratori, e tempi di esercizio più lunghi con NIOV più ossigeno compresso rispetto al respiro in aria ambiente, NIOV più aria compressa e ossigeno con cannule nasali.[95]

Conclusioni

Recenti progressi hanno migliorato le nostre conoscenze sulla neurobiologia della dispnea. Gli studi in laboratorio hanno dimostrato il ruolo degli oppioidi endogeni nella modulazione della della percezione della dispnea nei pazienti con BPCO. Le tecniche di Neuroimaging hanno identificato l'attività della rete corticale-limbica in soggetti sani durante respiro reso difficoltoso da uno specifico stimolo respiratorio.
La consapevolezza delle diverse caratteristiche della dispnea è stata una grande conquista da utilizzare sia nel trattamento del paziente che nella ricerca clinica. Diverse direttive nazionali e globali, in particolare riferite a BPCO, hanno enfatizzato il miglioramento

della dispnea come maggiore obiettivo del trattamento. L'aziende farmaceutiche hanno incluso la dispnea riferita dal paziente come outcome primario o secondario in molti studi clinici di fase 3. Studi controllati vs placebo hanno mostrato il beneficio dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nel ridurre la dispnea. Le direttive delle maggiori società respiratorie e il ruolo emergente dei servizi di cure palliative, hanno determinato maggiore accettazione dell'uso degli oppioidi nel trattamento della disabilità e del distress conseguente a dispnea refrattaria. Nonostante questi progressi, è necessario migliorare le nostre conoscenze sui meccanismi e la gestione della dispnea nei pazienti con malattie cardiorespiratorie.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: Dr. Mahler è consulente per la Boehringer Ingelheim GmbH, Forest Laboratories Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, and Sunovion e membro del comitato consultivo di Forest Laboratories Inc, GlaxoSmithKline Plc, Merck & Co Inc, Novartis AG, Pearl Therapeutics Inc, and Sunovion Pharmaceuticals Inc. Il Clinical Trials Office del Dartmouth-Hitchcock Medical Center ha ricevuto grant di supporto da Boehringer Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, and Sunovion Pharmaceuticals Inc per i quali il Dr Mahler era ricercatore principale. www.donaldmahler.com è un sito educazionale per i pazienti con BPCO e le loro famiglie. Dr O'Donnell è consulente di Almirall SA, AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, Pearl Therapeutics Inc, e membro del comitato consultivo di aAstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim GmbH, and GlaxoSmithKline plc. La sua istituzione ha ricevuto grant di supporto da Boehringer Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline plc, and Nycomed International Management GmbH. I Dr. Mahler e O'Donnell sono editori del testo intitolato *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*, 3ª edizione, pubblicato da CRC Press, Taylor and Francis Group, e possono ricevere royalties dalla vendita di questo testo.

Bibliografia

1. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-272.
2. Guenette JA, Jensen D. Aging and sex differences. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Managment*. London, England: CRC Press; 2014:25-37.
3. Hayen A, Herigstad M, Pattinson KT. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas*. 2013;76(1):45-50.
4. Ward T, Scheid V, Tuffrey V. Women's mid-life health experiences in urban UK: an international comparison. *Climacteric*. 2010;13(3):278-288.
5. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. Body mass index is related to the perception of exertional breathlessness in patients presenting with dyspnoea of unknown origin. *Int J Cardiol*. 2012;157(2):300-303.
6. Zutler M, Singer JP, Omachi TA, et al. Relationship of obesity with respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2): 194-201.
7. Jensen D, O'Donnell DE. Pregnancy/obesity. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. London, England: CRC Press; 2014:39-53.
8. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide. Physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):635-644.
9. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):604-611.
10. Nguyen HQ, Fan VS, Herting J, et al. Patients with COPD with higher levels of anxiety are more physically active. *Chest*. 2013; 144(1):145-151.
11. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1209-1221.
12. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(3):766-777.
13. von Leupoldt A, Chan PY, Bradley MM, Lang PJ, Davenport PW. The impact of anxiety on the neural processing of respiratory sensations. *Neuroimage*. 2011;55(1):247-252.
14. von Leupoldt A, Van den Bergh O, Davenport PW. Anxiety, depression, and panic. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. London, England: CRC Press; 2014:129-143.
15. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-1440.
16. Argulian E, Agarwal V, Bangalore S, et al. Meta-analysis of prognostic implications of dyspnea versus chest pain in patients referred for stress testing. *Am J Cardiol*. 2014;113(3):559-564.
17. Berraho M. Dyspnea: a strong independent factor for long-term mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(10):908-912.
18. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):116-132.
19. Mahler DA, O'Donnell DE. Dyspnea: mechanisms, measurement, and management. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Neurobiology of Dyspnea: An Overview*. London, England: CRC Press; 2014: 3-10.
20. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4): 435-452.
21. Gifford AH, Mahler DA, Waterman LA, et al. Neuromodulatory effect of endogenous opioids on the intensity and unpleasantness of breathlessness during resistive load breathing in COPD. *COPD*. 2011;8(3):160-166.
22. Mahler DA, Murray JA, Waterman LA, et al. Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(4):771-777.
23. Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA, et al. Effect of increased blood levels of β-endorphin on perception of breathlessness. *Chest*. 2013;143(5):1378-1385.
24. Mahler DA, Gifford AH, Gilani A, et al. Antagonism of substance P and perception of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;196:1-7.
25. Evans KC, Banzett RB. Dyspnea: mechanisms, measurement, and management. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Neuroimaging of Dyspnea*. London, England: CRC Press; 2014:11-24.
26. Herigstad M, Hayen A, Wiech K, Pattinson KT. Dyspnoea and the brain. *Respir Med*. 2011;105(6):809-817.
27. Ciavaglia CE, Guenette JA, Ora J, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE. Does exercise test modality influence dyspnoea perception in obese patients with COPD? *Eur Respir J*. 2014;43(6):1621-1630.
28. Holm SM, Rodgers W, Haennel RG, et al. Effect of modality on cardiopulmonary exercise testing in male and female COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;192:30-38.

29. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322-329.
30. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141(3):753-762.
31. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1367-1373.
32. O'Donnell DE, Webb KA, Mahler DA. Effect of bronchodilators and inhaled corticosteroids on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. London, England: CRC Press; 2014:161-175.
33. Gagnon P, Bussières JS, Ribeiro F, et al. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):606-615.
34. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax*. 2010;65(1):21-26.
35. Meek PM, Banzett R, Parshall MB, Gracely RH, Schwartzstein RM, Lansing R. Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest*. 2012;141(6):1546-1553.
36. Hareendran A, Klien Leidy NK. Measurement of dyspnea in clinical trials. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. London, England: CRC Press; 2014:111-127.
37. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
38. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50.
39. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al; ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*. 2013;42(3):636-646.
40. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14(suppl B):5B-32B.
41. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):117-121.
42. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5 Suppl):S94-S138.
43. Blackwell TS, Tager AM, Borok Z, et al. Future directions in idiopathic pulmonary fibrosis research. An NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):214-222.
44. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619.
45. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
46. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD*. 2011;8(5):340-345.
47. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
48. Beeh KM, Korn S, Beier J, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med*. 2014;108(4):584-592.
49. Maltais F, Celli B, Casaburi R, et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2011;105(4):580-587.
50. Worth H, Förster K, Eriksson G, Nihlén U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104(10): 1450-1459.
51. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011;105(7):1030-1036.
52. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-469.
53. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65(6):473-479.
54. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-μg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011;37(2):273-279.
55. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy of indacaterol 75 μg once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD*. 2012;9(6):629-636.
56. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, et al; Indacaterol Asian COPD Study Investigators. Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 μg in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: a 12-week, placebo-controlled study. *Respirology*. 2012;17(2):379-389.
57. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):155-162.
58. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012;9(2):90-101.
59. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-836.
60. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
61. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-1114.
62. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10): 1538-1546.
63. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1599-1609.
64. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981-991.
65. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD*. 2005;2(1):99-103.
66. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 μg; 100/25 μg) on lung function in COPD. *Respir Med*. 2013;107(4):560-569.

67. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 μg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med*. 2013;107(4):550-559.
68. Swigris JJ, Fairclough D. Patient-reported outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis research. *Chest*. 2012;142(2):291-297.
69. Raghu G, King TE Jr, Behr J, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J*. 2010;35(1):118-123.
70. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-99.
71. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092.
72. Wadell K, Webb KA, Preston ME, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on the major dimensions of dyspnea in COPD. *COPD*. 2013;10(4):425-435.
73. Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(2):123-134.
74. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest*. 2010;137(3):674-691.
75. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al; Canadian Thoracic Society COPD Committee Dyspnea Expert Working Group. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2011;18(2):69-78.
76. Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, Gilman SA, Lansing RW, Schwartzstein RM. Using laboratory models to test treatment: morphine reduces dyspnea and hypercapnic ventilatory response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):920-927.
77. Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):1006-1012.
78. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med*. 2013;16(3):250-255.
79. Pinna MA, Bruera E, Moralo MJ, Correas MA and Vargas RM. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer [published online ahead of print November 20, 2013]. *Am J Hosp Palliat Care*. doi:10.1177/1049909113513063.
80. Jensen D, Alsuhail A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(4): 706-719.
81. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2012;51(8):996-1008.
82. Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):388-399.
83. Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. Opioids for chronic refractory breathlessness: patient predictors of beneficial response. *Eur Respir J*. 2013;42(3):758-766.
84. Mahler DA. Other treatments for dyspnea. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. London, England: CRC Press; 2014:207-221.
85. Jones AY, Ngai SP, Hui-Chan CW, Yu HP. Acute effects of Acu-TENS on FEV1 and blood β-endorphin level in chronic obstructive pulmonary disease. *Altern Ther Health Med*. 2011;17(5):8-13.
86. Suzuki M, Muro S, Ando Y, et al. A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-acupuncture trial (CAT). *Arch Intern Med*. 2012;172(11):878-886.
87. Viswanathan A, Harsh V, Pereira EA, Aziz TZ. Cingulotomy for medically refractory cancer pain. *Neurosurg Focus*. 2013; 35(3):E1.
88. Pereira EA, Paranathala M, Hyam JA, Green AL and Aziz TZ. Anterior cingulotomy improves malignant mesothelioma pain and dyspnea. *Br J Neurosurg*. 2014;28(4):471-474.
89. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1319-1325.
90. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-1244.
91. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014;69(3): 280-286.
92. National Institutes of Health Clinical Center. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study. NCT01608490. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01608490. Updated July 4, 2014.
93. Smith HS, Pilitsis JG. Neuromodulation and palliative medicine. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(2):211-219.
94. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G Jr, Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med*. 2014;108(4):609-620.
95. Porszasz J, Cao R, Morishige R, van Eykern LA, Stenzler A, Casaburi R. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):334-342.

Uomo di 70 anni con ipossia e ipotensione intraoperatorie durante intervento di artroprotesi totale d'anca

Mariam A. Alansari, MD; Ahmed A. Abdulmomen, MD

Un uomo di 70 anni è stato sottoposto ad intervento di artroprotesi totale d'anca in anestesia generale, intubazione orotracheale, ventilazione controllata, in decubito laterale sul fianco sinistro. Durante la seduta operatoria il paziente risultava emodinamicamente stabile, con una frequenza cardiaca nella norma, il tracciato elettrocardiografico (ECG), la saturazione emoglobinica misurata mediate pulsossimetro (Spo_2) e la CO_2 di fine espirazione alla capnometria (end-tidal CO_2 o $ETCO_2$) erano nei limiti di norma. Cinque minuti dopo l'inserimento della protesi d'anca la frequenza cardiaca del paziente è scesa a 30 battiti/minuto, con una pressione arteriosa di 40/30 mmHg, una Spo_2 del 70% ed una $ETCO_2$ di 10 mmHg.

CHEST Edizione Italiana 2015; 1:48-51

Riscontri all'esame obiettivo

Il paziente è stato voltato in posizione supina con polso presente. La pressione rilevata a livello delle vie aeree era lievemente aumentata. L'obiettività cardiovascolare risultava nella norma. Non si sono rilevate anomalie nel tratto ST al monitoraggio ECG. Non è stato notato rash congiuntivale né in altra sede corporea. La rimanente obiettività non presentava alterazioni rilevanti nel suo complesso. Sono stati quindi inseriti catetere arterioso e venoso centrale. Il ritorno alla stabilità emodinamica è stato raggiunto mediante reintegro volemico, apporto di ossigeno al 100% ed infusione di atropina, efedrina ed adrenalina.

Approfondimenti diagnostici

Al termine dell'intervento il paziente è stato trasferito presso l'Unità di Terapia Intensiva Chirurgica. Prontamente è stata effettuata una radiografia del torace (Figura 1). Lo studio ECG mediante 12 derivazioni è risultato nella

Figura 1 – *Radiografia del torace che mostra diffusi infiltrati alveolari coinvolgenti tutti i campi polmonari.*

Manoscritto ricevuto il 17 febbraio 2014; revisione accettata il 24 marzo 2014.

AFFILIAZIONI: Department of Adult Critical Care Medicine, King Khalid University Hospital, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia.

CORRISPONDENZA: Mariam A. Alansari, MD, Department of Adult Critical Care Medicine, King Khalid University Hospital, College of Medicine, King Saud University, PO Box 2925 (95), Riyadh 11461, Saudi Arabia; e-mail: icu_mariam@yahoo.com

DOI: 10.1378/chest.14-0411. CHEST 2014; 146(5):e160-e162

norma. Gli esami di laboratorio rientravano nei limiti fisiologici, compresi i livelli di troponina cardiaca e peptide natriuretico di tipo B. Non sono emerse alterazioni significative negli altri valori di laboratorio.

Durante le 72 ore trascorse in Terapia Intensiva Chirurgica il paziente è stato progressivamente svezzato dal ventilatore e dal supporto inotropo. Successivamente il paziente è stato estubato e traferito dalla terapia intensiva in quinta giornata.

Qual è la diagnosi? Quale approfondimento dovrebbe essere considerato per aiutare la diagnosi?

Diagnosi: Sindrome da impianto di cemento osseo. Ecocardiografia immediata

Discussione

La sindrome da impianto di cemento osseo (BCIS) è una complicanza intraoperatoria potenzialmente fatale che può verificarsi in pazienti che si sottopongono a chirurgia ortopedica con protesi cementate. Risulta più comunemente, ma non esclusivamente, associata ad interventi di artroprotesi d'anca. La BCIS può verificarsi in qualsiasi momento della procedura chirurgica, dall'alesatura femorale all'impianto di cemento, all'inserimento della protesi, alla riduzione articolare. Per la prima volta descritta nel 1970, la BCIS è ora un'entità patologica definita. Ciò malgrado la BCIS risulta essere sotto-diagnosticata poiché manca una definizione ampiamente accettata di questa condizione. Di conseguenza la sua incidenza varia molto in letteratura. Alcuni fattori di rischio dipendenti dal paziente implicati nello sviluppo di tale sindrome includono: età avanzata, ridotta funzionalità cardiopolmonare, preesistente ipertensione polmonare, scarse riserve fisiche preesistenti, osteoporosi e fratture patologiche o intertrocanteriche. I dati di mortalità riguardanti la BCIS sono scarsi. In letteratura i casi di decesso riportati rappresentano una quota compresa tra lo 0,6% ed il 4,3% dei pazienti che hanno sviluppato tale condizione. Una più precisa registrazione dei casi di BCIS potrebbe migliorare la nostra comprensione di questa sindrome.

Il cemento osseo (una sostanza acrilica) è allo stesso tempo un materiale riempitivo ed adesivo. Viene utilizzato per assicurare le protesi al tessuto osseo o per riempire le cavità articolari. L'impiego di cemento osseo rimane una procedura standard per un gran numero di interventi di artroplastica. L'inserzione della protesi a stelo lungo nel cemento osseo ad alta viscosità può produrre un incremento della pressione intra midollare fino al 187%, determinato dalla compressione meccanica sul canale midollare. Questo incremento nella pressione intra midollare è il fattore critico principale che contribuisce allo sviluppo di "spruzzate" emboliche di cemento. Tali emboli esercitano un effetto meccanico sulla vascolarizzazione polmonare, ma agiscono anche determinando rilascio di mediatori, provocando così attivazione del complemento, rilascio di istamina e stimolazione della vasodilatazione indotta dai recettori per i cannabinoidi-endogeni, che conducono verso instabilità e collasso emodinamico. L'ipotensione che ne risulta riduce la pressione di perfusione coronarica, portando a ischemia del ventricolo destro. Tale processo crea un circolo vizioso di depressione del ventricolo destro, scompenso cardiaco e morte. Tali alterazioni aumentano significativamente nei due giorni successivi

Figura 2 – *Ecocardiogramma transesofageo in paziente con Sindrome da impianto di cemento osseo che mostra materiale ecogeno (tessuto adiposo e midollo) in AD e VD. Non si evidenzia materiale in AS o VS, ad indicare una filtrazione del materiale da parte del circolo polmonare. AD = atrio destro; VD = ventricolo destro; AS = atrio sinistro; VS = ventricolo sinistro.*

all'intervento. Studi di ecocardiografia trans esofagea durante interventi di artroplastica hanno mostrato che la risposta emodinamica polmonare e sistemica correlano in maniera diretta con la quantità di emboli visualizzati negli atri (Figura 2). La maggior parte dei case reports sono supportati da dati clinici di instabilità emodinamica nei pazienti durante o dopo l'intervento. Tuttavia, un recente caso ha confermato mediante studio autoptico ed istopatologico una microembolizzazione di materiale midollare ed esogeno in cuore, polmoni, vasi sanguigni, fegato e reni.

La BCIS è caratterizzata da ipossia, ipotensione, o entrambe; aritmie cardiache con o senza perdita di coscienza; arresto cardiaco. La definizione della gravità della BCIS avviene secondo la seguente classificazione:

- Grado I: ipossia moderata (saturazione emoglobinica misurata mediante pulsossimetria < 94%) o calo della pressione sistolica > 20%
- Grado II: ipossia severa (saturazione emoglobinica misurata mediante pulsossimetria < 88%) o calo della pressione sistolica > 40% o inaspettata perdita di coscienza
- Grado III: collasso cardiovascolare richiedente rianimazione cardio-polmonare

Il primo indizio di BCIS nel paziente anestetizzato è rappresentato dal calo dei valori di $ETCO_2$. Quest'ultima aiuta ad individuare la BCIS più precocemente rispetto alle altre metodiche standard di monitoraggio delle funzioni vitali; perciò, dispnea e alterazioni del sensorio possono essere segni precoci di BCIS in pazienti trattati invece in anestesia locoregionale. L'arresto cardiaco e la morte sono le manifestazioni più catastrofiche associate a BCIS. Le probabilità di sopravvivenza aumentano se

la sindrome è riconosciuta tempestivamente in modo da avviare quanto prima misure di supporto.

Reazioni avverse tali da richiedere l'accesso in Terapia Intensiva, durante e dopo interventi di sostituzione con protesi cementate delle articolazioni maggiori, includono ipotensione persistente, ALI/ARDS con ipossiemia persistente (Figura 1), embolia polmonare, ipertensione polmonare acuta e sovraccarico del cuore destro. Altre complicanze includono edema polmonare, broncocostrizione, ipotermia e trombocitopenia.

La BCIS entra in diagnosi differenziale con la sindrome da embolia grassosa (FES), nota complicanza della chirurgia ortopedica. La triade classica per porre diagnosi di sindrome da embolia grassosa comprende insufficienza respiratoria, alterazioni neurologiche (nell'86% dei pazienti), e rash petecchiale (nel 50% dei pazienti). La diagnosi di sindrome da embolia grassosa richiede la presenza di due elementi della triade come criteri maggiori e quattro criteri minori, che sono tachicardia, febbre, ittero, danno retinico, danno renale e presenza di emboli di grasso nel sangue. I segni e sintomi della sindrome da embolia grassosa solitamente si manifestano da 24 a 48 ore dopo l'evento, mentre nella BCIS ipossia ed ipotensione solitamente si verificano entro 30 minuti dalla procedura ortopedica di cementazione.

Decorso clinico

Strategie per ridurre il rischio chirurgico di BCIS comprendono decompressione midollare, lavaggi midollari, minimizzazione della lunghezza della protesi e utilizzo di protesi non cementate. La decompressione midollare permette all'aria di fuoriuscire dall'estremità del tappo di cemento e riduce il rischio di embolizzazione. Queste strategie sono molto utili nel prevenire BCIS in una gran parte dei casi e sono fortemente raccomandate dalle linee guida.

Mancano però linee guida sull'approccio gestionale della BCIS. Perciò, la gestione di tale sindrome è guidata da principi fisiologici di base. Nel contesto operatorio la concentrazione di ossigeno dovrebbe essere aumentata al 100%, bisognerebbe iniziare una decisa terapia di sostegno della volemia mediante fluidi, provvedere all'inserimento di un catetere venoso centrale mediante cui somministrare farmaci inotropi se necessario. Generalmente vengono scelti farmaci vasopressori simpaticomimetici α_1-agonisti per la possibilità di scompenso cardiaco destro e vasodilatazione. Tali farmaci possono essere continuati nel periodo postoperatorio e dopo il trasferimento in terapia intensiva.

Nell'Unità di Terapia Intensiva la terapia di supporto rimane fondamentale. Come da evidenze cliniche, la stabilità emodinamica dovrebbe essere garantita con fluidi e farmaci vasopressori. Nei pazienti che presentano criteri diagnostici per ALI/ARDS, è suggerita la ventilazione meccanica con strategie di protezione polmonare.

Perle cliniche

1. *La BCIS è una complicanza intraoperatoria potenzialmente fatale che può verificarsi in qualsiasi paziente sottoposto a chirurgia ortopedica con protesi cementate.*
2. *La prima manifestazione di BCIS nel paziente anestetizzato è una caduta nei valori espiratori di CO_2 misurati mediante capnometria (ent-tidal CO_2). Altre caratteristiche possono includere ipossia, ipotensione, o entrambe; aritmie cardiache con o senza perdita di coscienza; arresto cardiaco.*
3. *Strategie per ridurre il rischio chirurgico di BCIS comprendono decompressione midollare, lavaggi midollari, minimizzazione della lunghezza della protesi e utilizzo di protesi non cementate.*
4. *Terapie di supporto rimangono il caposaldo della terapia della BCIS, in particolare la scelta di farmaci vasopressori, generalmente simpaticomimetici α_1-agonisti.*

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Altri contributi: *CHEST* ha collaborato con gli autori al fine di garantire che venissero soddisfatte le politiche del Giornale sul consenso del paziente nel fornire informazioni.

Bibliografia

Byrick RJ, Forbes D, Waddell JP. A monitored cardiovascular collapse during cemented total knee replacement. *Anesthesiology.* 1986;65(2): 213-216.

Byrick RJ, Bell RS, Kay JC, Waddell JP, Mullen JB. High-volume, high-pressure pulsatile lavage during cemented arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(9):1331-1336.

Nazon D, Abergel G, Hatem CM. Critical care in orthopedic and spine surgery. *Crit Care Clin.* 2003;19(1):33-53.

Motobe T, Hashiguchi T, Uchimura T, et al. Endogenous cannabinoids are candidates for lipid mediators of bone cement implantation syndrome. *Shock.* 2004;21(1):8-12.

Pennsylvania Patient Safety Reporting System. Bone cement implantation syndrome. *PA-PSRS Patient Safety Advisory.* 2006;3(4):1-8.

Memtsoudis SG, Rosenberger P, Walz JM. Critical care issues in the patient after major joint replacement. *J Intensive Care Med.* 2007; 22(2):92-104.

Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth.* 2009;102(1):12-22.

Govil P, Kakar PN, Arora D, Das S, Gupta N, Govil D, et al. Bone cement implantation syndrome: a report of four cases. *Indian J Anaesth.* 2009; 53(2):214-218.

Issack PS, Lauerman MH, Helfet DL, Sculco TP, Lane JM. Fat embolism and respiratory distress associated with cemented femoral arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2009;38(2):72-76.

Razuin R, Effat O, Shahidan MN, Shama DV, Miswan MFM. Bone cement implantation syndrome. *Malays J Pathol.* 2013;35(1):87-90.

FLUIMUCIL 600mg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. FLUIMUCIL 600 mg compresse effervescenti FLUIMUCIL 600 mg granulato per soluzione orale FLUIMUCIL 600 mg/15 ml sciroppo **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** *Fluimucil 600 mg compresse effervescenti.* Ogni compressa contiene: Principio attivo. N-acetilcisteina mg 600 Eccipienti: sodio, aspartame. *Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale.* Ogni bustina contiene: Principio attivo N-acetilcisteina mg 600 Eccipienti: aspartame, sorbitolo *Fluimucil 600 mg/15 ml sciroppo 15 ml* di sciroppo contengono: Principio attivo. N-acetilcisteina mg 600 Eccipienti: metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, sodio, sorbitolo Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse effervescenti; granulato per soluzione orale; sciroppo. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** *Trattamento delle affezioni respiratorie* caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa: bronchite acuta, bronchite cronica e sue riacutizzazioni, enfisema polmonare, mucoviscidosi e bronchiectasie. *Trattamento antidotico.* Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo. Uropatia da iso e ciclofosfamide. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Trattamento delle affezioni respiratorie.* Un misurino da 15 ml, 1 compressa o una bustina al giorno (preferibilmente la sera). Eventuali aggiustamenti della posologia possono riguardare la frequenza delle somministrazioni o il frazionamento della dose ma devono comunque essere compresi entro il dosaggio massimo giornaliero di 600 mg. La durata della terapia è da 5 a 10 giorni nelle forme acute e nelle forme croniche andrà proseguita, a giudizio del medico, per periodi di alcuni mesi. *Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo.* Per via orale, dose iniziale, di 140 mg/kg di peso corporeo da somministrare al più presto, entro 10 ore dall'assunzione dell'agente tossico, seguita ogni 4 ore e per 1-3 giorni da dosi singole di 70 mg/kg di peso. *Uropatia da iso e ciclofosfamide.* In un tipico ciclo di chemioterapia con iso e ciclofosfamide di 1.200 mg/m^2 di superficie corporea al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni, l'N-acetilcisteina può essere somministrata per via orale alla dose di 4 g/die nei giorni di trattamento chemioterapico distribuita in 4 dosi da 1 g. Modalità d'uso. Sciogliere una compressa o il contenuto di una bustina in un bicchiere contenente un pò d'acqua mescolando al bisogno con un cucchiaino. Per facilitare la fuoriuscita della compressa si raccomanda l'apertura a strappo del blister, utilizzando le tacche laterali. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** I pazienti affetti da asma bronchiale debbono essere strettamente controllati durante la terapia, se compare broncospasmo il trattamento deve essere immediatamente sospeso. Richiede particolare attenzione l'uso del medicinale in pazienti affetti da ulcera peptica o con storia di ulcera peptica, specialmente in caso di contemporanea assunzione di altri farmaci con un noto effetto gastrolesivo. La somministrazione di N-acetilcisteina, specie all'inizio del trattamento, può fluidificare le secrezioni bronchiali ed aumentarne nello stesso tempo il volume. Se il paziente è incapace di espettorare in modo efficace, per evitare la ritenzione dei secreti occorre ricorrere al drenaggio posturale e alla broncoaspirazione. *Informazioni importanti su alcuni eccipienti.* Il granulato per soluzione orale e lo sciroppo contengono sorbitolo quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Il sorbitolo può avere un effetto lassativo ed il suo valore calorico è di 2,6 kcal/g. Le compresse e il granulato per soluzione orale contengono una fonte di fenilalanina che può essere dannosa nei pazienti affetti da fenilchetonuria. Lo sciroppo contiene metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche, anche ritardate. Le compresse e lo sciroppo contengono rispettivamente 156,9 e 96,6 mg di sodio per dose; tenere presente tale informazione nel caso di pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. L'eventuale presenza di un odore sulfureo non indica alterazione del preparato ma è propria del principio attivo in esso contenuto. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Interazione farmaco-farmaco Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco solo su pazienti adulti. Farmaci antitussivi ed N-acetilcisteina non devono essere assunti contemporaneamente poiché la riduzione del riflesso della tosse potrebbe portare ad un accumulo delle secrezioni bronchiali. Il carbone attivo può ridurre l'effetto dell'N-acetilcisteina. Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione di Fluimucil. Le informazioni disponibili in merito all'interazione antibiotico-N-acetilcisteina si riferiscono a prove in vitro, nelle quali sono state mescolate le due sostanze, che hanno evidenziato una diminuita attività dell'antibiotico. Tuttavia, a scopo precauzionale, si consiglia di assumere antibiotici per via orale ad almeno due ore di distanza dalla somministrazione dell'N-acetilcisteina. È stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina e N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale con possibile insorgenza di cefalea. Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina e N-acetilcisteina, occorre monitorare i pazienti per la comparsa di ipotensione che può anche essere severa ed allertarli circa la possibile insorgenza di cefalea. Interazioni farmaco-test di laboratorio. L'N-acetilcisteina può causare interferenze con il metodo di dosaggio colorimetrico per la determinazione dei salicilati. L'N-acetilcisteina può interferire con il test per la determinazione dei chetoni nelle urine. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Anche se gli studi teratologici condotti con Fluimucil sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento, va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.** Non ci sono presupposti né evidenze che il farmaco possa modificare le capacità attentive e i tempi di reazione. **4.8 Effetti indesiderati.** Si riporta di seguito una tabella relativa alla frequenza delle reazioni avverse a seguito dell'assunzione di N-acetilcisteina per via orale:

	Reazioni avverse			
Classificazione organo-sistemica	**Poco comuni (>1/1.000; <1/100)**	**Rare (>1/10.000; <1/1.000)**	**Molto rare (<1/10.000)**	**Non note**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità		Shock anafilattico, reazione anafilattica/ anafilattoide	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito			
Patologie cardiache	Tachicardia			
Patologie del sistema vascolare			Emorragia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo, dispnea		
Patologie gastrointestinali	Vomito, diarrea, stomatite, dolore addominale, nausea	Dispepsia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, rash, angioedema, prurito			

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia			Edema della faccia
Esami diagnostici	Pressione arteriosa ridotta			

In rarissimi casi, si è verificata la comparsa di gravi reazioni cutanee in connessione temporale con l'assunzione di N-acetilcisteina, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell. Sebbene nella maggior parte dei casi sia stato identificato almeno un altro farmaco sospetto più probabilmente coinvolto nella genesi delle suddette sindromi mucocutanee, in caso di alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al proprio medico e l'assunzione di N-acetilcisteina deve essere immediatamente interrotta. Alcuni studi hanno confermato una riduzione dell'aggregazione piastrinica durante l'assunzione di N-acetilcisteina. Il significato clinico di tali evidenze non è ancora stato definito. **4.9 Sovradosaggio.** Non sono stati riscontrati casi di sovradosaggio relativamente alla somministrazione orale di N-acetilcisteina. I volontari sani, che per tre mesi hanno assunto una dose quotidiana di N-acetilcisteina pari a 11,6 g, non hanno manifestato reazioni avverse gravi. Le dosi fino a 500 mg NAC/kg di peso corporeo, somministrate per via orale, sono state tollerate senza alcun sintomo di intossicazione. *Sintomi.* Il sovradosaggio può causare sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. *Trattamento.* Non ci sono specifici trattamenti antidotici; la terapia del sovradosaggio si basa su un trattamento sintomatico. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** *Categoria farmacoterapeutica:* mucolitici Codice ATC: R05CB01. Antidoti Codice ATC: V03AB23. La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del Fluimucil esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose e mucopurulente depolimerizzando i complessi mucoproteici e gli acidi nucleici che danno vischiosità alla componente vitrea e purulenta dell'escreato e di altri secreti. La NAC inoltre, in quanto tale, esercita azione antiossidante diretta essendo dotata di un gruppo tiolico libero (-SH) nucleofilo in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti. Di particolare interesse è la recente dimostrazione che la NAC protegge l'α-1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HOCl), potente agente ossidante prodotto dall'enzima mieloperossidasi dei fagociti attivati. La struttura della molecola le consente inoltre di attraversare facilmente le membrane cellulari. All'interno della cellula, la NAC viene deacetilata e si rende così disponibile L-cisteina, aminoacido indispensabile per la sintesi del glutatione (GSH). Il GSH è un tripeptide altamente reattivo, diffuso ubiquitariamente nei vari tessuti degli organismi animali, essenziale per il mantenimento della capacità funzionale e dell'integrità morfologica cellulare, in quanto rappresenta il più importante meccanismo di difesa intracellulare verso radicali ossidanti, sia esogeni che endogeni, e verso numerose sostanze citotossiche. Queste attività rendono il Fluimucil particolarmente adatto al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzato da secrezioni mucose e mucopurulente dense e vischiose. La NAC svolge un ruolo di primaria importanza per il mantenimento degli idonei livelli di GSH, contribuendo alla protezione cellulare verso agenti lesivi che, attraverso il progressivo depauperamento di GSH, esprimerebbero integralmente la loro azione citotossica, come nell'avvelenamento da paracetamolo. Grazie a tale meccanismo d'azione la NAC trova indicazione anche come specifico antidoto nell'avvelenamento da paracetamolo e in corso di trattamento con ciclofosfamide, nella cistite emorragica, in quanto fornisce i gruppi -SH necessari per bloccare l'acroleina, il metabolita della ciclofosfamide cui si attribuisce l'uropatia in corso di trattamento. Per le sue proprietà antiossidanti e in quanto precursore del glutatione endocellulare, l'N-acetilcisteina svolge inoltre un'azione protettiva sulle vie respiratorie, opponendosi ai danni da agenti ossidanti. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Ricerche eseguite nell'uomo con N-acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale. In termini di radioattività, i picchi plasmatici sono conseguiti alla 2ª-3ª ora. Le rilevazioni a livello del tessuto polmonare, eseguite a 5 ore dalla somministrazione, dimostrano la presenza di concentrazioni significative di N-acetilcisteina. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** L'N-acetilcisteina è caratterizzata da una tossicità particolarmente ridotta. La DL50 è superiore a 10 g/kg per via orale sia nel topo che nel ratto, mentre per via endovenosa è di 2,8 g/kg nel ratto e di 4,6 g/kg nel topo. Nei trattamenti prolungati, la dose di 1 g/kg/die per via orale è stata ben tollerata nel ratto per 12 settimane. Nel cane la somministrazione per via orale di 300 mg/kg/giorno, per la durata di un anno, non ha determinato reazioni tossiche. Il trattamento a dosi elevate in ratte e coniglie gravide durante il periodo della organogenesi, non ha determinato la nascita di soggetti con malformazioni. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** *Compresse effervescenti:* sodio bicarbonato, acido citrico anidro, aroma limone, aspartame. *Granulato per soluzione orale:* aspartame, aroma arancia, sorbitolo. *Sciroppo:* metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, disodio edetato, carmellosa, saccarina sodica, aroma granatina, aroma fragola, sorbitolo, idrossido di sodio, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** Si consiglia di non mescolare altri farmaci a Fluimucil. **6.3 Periodo di validità.** Compresse effervescenti: 3 anni. Granulato per soluzione orale: 3 anni. Sciroppo: 2 anni in confezionamento integro correttamente conservato. Dopo la prima apertura: 15 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Compresse effervescenti e sciroppo: nessuna particolare. *Granulato per soluzione orale:* conservare a temperatura inferiore ai 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** *Compresse effervescenti:* blister, alluminio-politene. Scatola da 30 compresse. *Granulato per soluzione orale:* bustine in carta-alluminio-politene. Scatola da 10, 20 e 30 bustine. *Sciroppo:* flacone in vetro ambrato da 200 ml, bicchierino dosatore da 15 ml **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca 10 - 20091 Bresso (MI) **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Fluimucil 600 mg compresse effervescenti - 30 compresse AIC n. 020582209 Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale - 10 bustine AIC n. 020582211 Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale - 20 bustine AIC n. 020582173 Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale - 30 bustine AIC n. 020582223 Fluimucil 600 mg/15 ml sciroppo - flacone da 200 ml AIC n. 020582185 **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** *Fluimucil 600 mg compresse effervescenti.* Prima autorizzazione: maggio 1985 Rinnovo: 1 giugno 2010. *Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 10 bustine.* Prima autorizzazione: aprile 2009 Rinnovo: 1 giugno 2010. *Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 20 bustine.* Prima autorizzazione: giugno 2001 Rinnovo: 1 giugno 2010 *Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 30 bustine.* Prima autorizzazione: gennaio 2008 Rinnovo: 1 giugno 2010. *Fluimucil 600 mg/15 ml sciroppo.* Prima autorizzazione: marzo 2005 Rinnovo: 1 giugno 2010 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Determinazione del 11 maggio 2011.

Informazioni fornite ai sensi del Decreto Legislativo n.219, Art 119, comma 3: Medicinale soggetto a prescrizione medica • Fluimucil 600 mg compresse effervescenti - 30 compresse - € 13,10 • Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale - 10 bustine e 20 bustine – non commercializzato • Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale - 30 bustine - € 13,70 • Fluimucil 600 mg/15 ml sciroppo - flacone da 200 ml - € 10,20

Prezzi in vigore dal 12 Gennaio 2015

Depositato presso AIFA in data 08/11/2013 Cod. ZFLU162X13D

120115

REVINTY Ellipta 92/22

fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** REVINTY Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 100 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando l'uso di un medicinale di associazione (beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo, FEV$_1$) <70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia Asma *Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni:* Una dose di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta$_2$ agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta$_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedono una dose più alta di corticosteroide inalatorio in associazione con un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno. *Bambini di età inferiore ai 12 anni:* La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. BPCO *Adulti di età maggiore o uguale a 18 anni:* Una inalazione di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 microgrammi rispetto alla dose da 92/22 microgrammi e vi è invece un potenziale aumento del rischio di polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 16-17 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. *Popolazione pediatrica* Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di REVINTY Ellipta nella popolazione pediatrica nell'indicazione BPCO. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione renale* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Compromissione epatica Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo- passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.

ISTRUZIONI PER L'USO

1. Leggere di seguito prima di iniziare Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

CONTADOSI

Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.
Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

2. Come preparare una dose

- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
- Non agitare l'inalatore.
- Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.
- Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.

3. Come inalare il medicinale

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.
- Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma o BPCO senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Ellipta. Broncospasmo paradosso Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Effetti cardiovascolari Con l'uso di farmaci simpaticomimetici, compreso REVINTY Ellipta, possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali ad esempio aritmie cardiache, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. Pazienti con compromissione epatica Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). Effetti sistemici dei corticosteroidi Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. Iperglicemia Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. La polmonite nei pazienti con BPCO Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m^2 ed i pazienti con un FEV_1 (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. Eccipienti I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. Interazione con beta-bloccanti I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. Interazione con gli inibitori del CYP3A4 Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'$AUC_{(0-24)}$ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-t)}$ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai $beta_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. Medicinali simpaticomimetici La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. REVINTY Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga azione. Popolazione pediatrica Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. Allattamento Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e $beta_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo

trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite* - Infezioni delle via aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
Patologie cardiache	Extrasistole	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite	Molto comune
	Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia - Mal di schiena - Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

**, ** Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"*

Descrizione delle reazioni avverse selezionate *Polmonite* In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n=3.255), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 *versus* 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. *Fratture* In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Segni e sintomi Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta$_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). Trattamento Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. Meccanismo d'azione Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta$_2$ a lunga durata d'azione). Effetti farmacodinamici *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). *Vilanterolo trifenatato* Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta$_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta$_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare delle cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. Efficacia e sicurezza clinica *Asma* Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV$_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del FEV$_1$ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

TABELLA 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno *vs* FF184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 una volta al giorno *vs* FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno *vs* FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno *vs* placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	193 mL p<0,001 (108, 277)	210 mL p<0.001 (127, 294)	36 mL p=0,405 (-48, 120)	172 mL p<0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV_1 seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	136 mL p=0,048 (1, 270)	206 mL p=0,003 (73, 339)	116 mL p=0,06 (-5, 236)	302 mL p<0,001 (178, 426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	11,7% p<0,001 (4,9, 18.4)	6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3, 16.8)	19,3% p<0,001 (13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	8,4% p=0,010 (2,0, 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6, 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2, 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	33,5 L/min p<0,001 (22,3, 41,7)	32,9 L/min p<0,001 (24,8, 41,1)	14,6 L/min p<0,001 (7,9, 21,3)	33,3 L/min p<0,001 (26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	30,7 L /min p<0,001 (22,5, 38,9)	26,2 L /min p<0,001 (18,0, 34,3)	12,3 L /min p<0,001 (5,8, 18,8)	28,2 L/min p<0,001 (21,7, 34,8)
**FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo*				

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa di asma che richiedesse corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV_1 predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p=0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazioni per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). *Studi verso combinazioni di salmeterolo/fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV_1 (0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. *Fluticasone furoato in monoterapia* Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV_1 predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) e 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e del 17,9% (95% IC 10,0, 25,7, p<0,001), rispettivamente, rispetto al placebo. *Studio di stimolazione con allergeni* L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV_1 seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22

microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante stimolazione con metacolina. *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva* Il programma di sviluppo clinico della BPCO includeva uno studio randomizzato e controllato a 12 settimane (HZC113107), due studi di 6 mesi (HZC112206, HZC112207) e due studi (HZC102970, HZC102871) di un anno randomizzati e controllati in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi comprendevano misure di funzionalità polmonare, dispnea e di riacutizzazioni moderate e gravi. *Studi a sei mesi* HZC112206 e HZC112207 erano studi a 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo che hanno confrontato l'effetto della combinazione con vilanterolo e del FF in monoterapia e placebo. HZC112206 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi [n=206] e fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=206] rispetto a FF 92 microgrammi [n=206], vilanterolo 22 microgrammi [n=205] e placebo [n=207], tutti somministrati una volta al giorno. HZC112207 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=204] e fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi [n=205] rispetto a FF 92 microgrammi [n=204], FF 184 microgrammi [n=203] e vilanterolo 22 microgrammi [n=203] e placebo [n = 205], tutti somministrati una volta al giorno. Tutti i pazienti dovevano avere avuto una storia di fumatore di almeno 10 pack-years; un rapporto FEV_1/FVC post-salbutamolo minore o uguale a 0,70; un FEV_1 post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e allo screening un punteggio della dispnea secondo il Modified Medical Research Council (mMRC) ≥2 (scala 0-4). Allo screening, il FEV_1 medio pre-broncodilatatore era di 42,6% e il predetto di 43,6%, e la reversibilità media era di 15,9% e 12% negli studi HZC112206 e HZC112207, rispettivamente. Gli endpoints co-primari in entrambi gli studi erano la media ponderata del FEV_1 da zero a 4 ore post-dose al giorno 168 e la variazione rispetto al basale del FEV_1 pre-dose al giorno 169. In un'analisi integrata di entrambi gli studi, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. Al giorno 169 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno aumentato la media corretta del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 129 mL (95% IC: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (95% IC: 46, 121 mL, p<0.001) rispettivamente in confronto al placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato il FEV_1 pre-broncodilatatore e pre-dose di 46 ml rispetto al vilanterolo (95% IC: 8, 83 mL, p=0,017). Al giorno 168 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno incrementato la media corretta del FEV_1 medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 193 mL (IC 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e di 145 mL (95% IC: 108, 181 mL, p<0,001), rispettivamente, in confronto a placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato la media corretta del FEV_1 medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 148 mL rispetto a FF in monoterapia (95% IC: 112, 184 mL, p<0,001). *Studi a 12 mesi* Gli studi HZC102970 e HZC102871 erano della durata di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che hanno messo a confronto l'effetto di fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi con vilanterolo 22 microgrammi, tutti somministrati una volta al giorno, al tasso annuo di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO, con una storia di fumatore di almeno 10 pack-years e un rapporto FEV_1/FVC post-salbutamolo inferiore o uguale a 0,70 ed un FEV_1 post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e una storia documentata ≥1 riacutizzazione di BPCO che ha richiesto antibiotici e/o corticosteroidi per via orale o ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti alla visita 1. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi. Riacutizzazioni moderate/gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o di ricovero in ospedale. Entrambi gli studi avevano 4 settimane di run-in durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio in cieco per 52 settimane. Prima del run-in, i soggetti dovevano interrompere la terapia con i precedenti farmaci per la BPCO tranne broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era consentito l'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria ($beta_2$-agonisti e anticolinergici), combinazione di ipratropio/salbutamolo, $beta_2$-agonisti per via orale, e preparazioni a base di teofillina. I corticosteroidi orali e gli antibiotici erano concessi per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti hanno utilizzato salbutamolo "al bisogno" in tutti gli studi per tutta la loro durata. I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno ha come risultato un tasso annuo inferiore di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO rispetto a vilanterolo (Tabella 2).

TABELLA 2. Analisi dei tassi di riacutizzazione dopo 12 mesi di trattamento

	HZC102970		**HZC102871**		**HZC102970 e HZC102871 integrati**	
Endpoint	Vilanterolo (n=409)	Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=409)	Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=818)	Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=806)
Riacutizzazioni moderate e gravi						
Tasso annuale medio corretto	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Rapporto vs VI 95% IC Valore di p % di riduzione (95% IC)		0,79 (0,64, 0,97) 0,024 21 (3,36)		0,66 (0,54, 0,81) <0,001 34 (19,46)		0,73 (0,63, 0,84) <0,001 27 (16,37)
Differenza assoluta in numero per anno vs VI (95% IC)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Tempo alla prima riacutizzazione: Hazard ratio (95% IC) % Riduzione del rischio % Valore di p		0,80 (0,66, 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59, 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66, 0,88) 24 p<0,001

In una analisi integrata degli studi HZC102970 e HZC102871 alla settimana 52, è stato osservato nel confronto tra il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi *versus* vilanterolo 22 microgrammi un miglioramento nella media corretta del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) (42 mL 95% IC: 0,019, 0,064, p<0,001). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Complessivamente, in entrambi gli studi combinati 2.009 pazienti (62%) avevano storia/fattori di rischio cardiovascolare allo screening. L'incidenza di storia/fattori di rischio cardiovascolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento con pazienti che soffrivano più comunemente di ipertensione (46%), seguita da ipercolesterolemia (29%) e diabete mellito (12%). Effetti simili nella riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi sono stati osservati in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con una storia/fattori di rischio cardiovascolare, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha determinato un tasso significativamente inferiore di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi rispetto a vilanterolo (media corretta dei tassi annui di 0,83 e 1,18, rispettivamente, riduzione del 30% (IC 95%: 16,42%, p<0,001). Miglioramenti sono stati osservati anche in questo sottogruppo alla settimana 52 quando si confronta il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi *vs* vilanterolo 22 microgrammi nella media corretta del FEV_1 (pre-broncondilatatore e pre-dose) (44 mL 95% IC: 15,73 mL, p=0,003). *Studi verso le combinazioni salmeterolo/fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 12 settimane (HZC113107) nei pazienti con BPCO sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno al mattino che salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti rispetto al basale nella funzione polmonare. Gli incrementi medi corretti del trattamento rispetto al basale nel FEV_1 come media ponderata nelle 0-24 h di 130 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 108 mL (salmeterolo/FP) hanno dimostrato un miglioramento complessivo della funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza media corretta del trattamento di 22 mL (95% IC: -18, 63mL) tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,282). La variazione media corretta rispetto al basale nel FEV_1 al giorno 85 era 111 mL nel gruppo fluticasone furoato / vilanterolo e 88 mL nel gruppo salmeterolo/FP; la differenza di 23 mL tra i gruppi di trattamento (95% IC: -20, 66) non era clinicamente significativa o statisticamente significativa (p=0,294). Non è stato condotto alcuno studio comparativo rispetto a salmeterolo/FP rispetto altri broncodilatatori di uso consolidato e allo scopo di confrontarne gli effetti sulle riacutizzazioni della BPCO. Popolazione pediatrica L'Agenzia

Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone. Distribuzione In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. *In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche *in vitro* nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite. Biotrasformazione Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1- e β_2-agonista. Eliminazione In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO. Popolazione pediatrica Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata. *Compromissione renale* Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta$_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi. *Compromissione epatica* A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani. *Altre popolazioni speciali* Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato nei soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO. *Sesso, peso e Indice di massa corporea (BMI)* Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (*Body Mass Index,* indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta$_2$-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità. Genotossicità e cancerogenicità *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. *Vilanterolo trifenatato* Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri beta$_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Tossicità riproduttiva *Fluticasone furoato* Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. *Vilanterolo trifenatato* Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta$_2$-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato con contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla con 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Glaxo Group Limited

- 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/13/886/001; EU/1/13/886/002; EU/1/13/886/003. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2014.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51

Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006

REVINTY Ellipta 184/22

fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** REVINTY Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 200 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta$_2$- agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria): - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$ agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia *Asma Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni* Una dose di REVINTY Ellipta da 184/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta$_2$-agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta$_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano una dose più alta di corticosteroide inalatorio in combinazione con un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. La dose massima raccomandata è REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi una volta al giorno. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno. *Bambini di età inferiore ai 12 anni:* La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione renale* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica* Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo- passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio va eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.

ISTRUZIONI PER L'USO

1. Leggere di seguito prima di iniziare

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

COPERCHIO

Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale

CONTADOSI

Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.
Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

2. Come preparare una dose

- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
- Non agitare l'inalatore.
- Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.
- Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale.

Riportarlo al farmacista per un consiglio.

3. Come inalare il medicinale

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione. Non ostruire le prese d'aria con le dita. Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Ellipta. Broncospasmo paradosso Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Effetti cardiovascolari Con l'uso di farmaci simpaticomimetici compreso REVINTY Ellipta possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. Pazienti con compromissione epatica Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). Effetti sistemici dei corticosteroidi Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. Iperglicemia Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo dove essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. La polmonite nei pazienti con BPCO Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m^2 ed i pazienti con un FEV_1 (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. Eccipienti I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. Interazione con beta-bloccanti I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. Interazione con gli inibitori del CYP3A4 Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'$AUC_{(0-24)}$ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-\tau)}$ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai

$beta_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. Medicinali simpaticomimetici La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. REVINTY Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga azione. Popolazione pediatrica Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. Allattamento Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e $beta_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenze. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000);molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione (i) avversa (e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * - Infezioni delle via aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
Patologie cardiache	Extrasistole	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia	Molto comune Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia - Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
**, ** Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"*		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate *Polmonite* In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 *versus* 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. Fratture In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Segni e sintomi Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri $beta_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). Trattamento Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. Meccanismo d'azione Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore $beta_2$ a lunga durata d'azione). Effetti farmacodinamici *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). *Vilanterolo trifenatato* Il vilanterolo trifenatato è un agonista $beta_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti $beta_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore $beta_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare di cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a

dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. Efficacia e sicurezza clinica *Asma* Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato / vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n=203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n=197] e FF 184 microgrammi [n=194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n=195]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del FEV_1 seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV1 (pre- broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	193 mL p<0,001 (108, 277)	210 mL p<0.001 (127, 294)	36 mL p=0,405 (-48, 120)	172 mL p<0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV_1 seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	136 mL p=0,048 (1,270)	206 mL p=0,003 (73, 339)	116 mL p=0,06 (-5, 236)	302 mL p<0,001 (178,426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	11,7% p<0,001 (4,9, 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3, 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei periodi di 24 ore senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	8,4% p=0,010 (2,0, 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6, 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2, 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	33,5 L/min p<0,001 (22,3, 41,7)	32,9 L/min p<0,001 (24,8, 41,1)	14,6 L/min p<0,001 (7,9, 21,3)	33,3 L/min p<0,001 (26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	30,7 L/min p<0,001 (22,5, 38,9)	26,2 L/min p<0,001 (18,0, 34,3)	12,3 L/min p<0,001 (5,8, 18,8)	28,2 L/min p<0,001 (21,7, 34,8)
**FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo*				

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa dell'asma che richiedeva corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV_1 predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0.642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazione per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV_1 pre-dose da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). *Studi verso combinazioni di salmeterolo / fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV_1(0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. *Fluticasone furoato in monoterapia* Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non

era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV_1 predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p<0.001), rispettivamente, rispetto al placebo. *Studio di stimolazione con allergeni* L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV1 seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante test di stimolazione con metacolina. Popolazione pediatrica L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone. Distribuzione In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media >99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite. Biotrasformazione Sulla base di dati in vitro, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 e β_2-agonista. Eliminazione In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21, 3 ore nei soggetti con BPCO. Popolazione pediatrica Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Popolazioni speciali Pazienti anziani (> 65 anni) Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata. Compromissione renale Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta$_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi. Compromissione epatica A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose- normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani. Altre popolazioni speciali Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato per i soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO. Sesso, peso e indice di massa corporea (BMI) Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta$_2$-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità. Genotossicità e cancerogenicità Fluticasone furoato Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifenatato Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri beta$_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Tossicità riproduttiva Fluticasone furoato Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci

sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifenatato Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta$_2$-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla di 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. nformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Glaxo Group Limited - 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/13/886/004; EU/1/13/886/005; EU/1/13/886/006. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2014.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51

Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006

INDICE DEGLI INSERZIONISTI
GENNAIO-MARZO 2015